

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrImipénem et cilastatine pour injection, USP**

250 mg d'imipénem et 250 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par fiole  
500 mg d'imipénem et 500 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par fiole

Poudre stérile réservée à la perfusion intraveineuse

ANTIBIOTIQUE

SteriMax Inc.  
2770 Portland Drive  
Oakville, ON L6H 6R4  
Canada

Date de préparation :  
10 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271444

## **PrImipénem et cilastatine pour injection, USP**

250 mg d'imipénem et 250 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par fiole  
500 mg d'imipénem et 500 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par fiole

Poudre stérile réservée à la perfusion intraveineuse

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antibiotiques

### **MODE D'ACTION**

L'imipénem exerce une action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif.

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP est formé de deux constituants : 1) l'imipénem, un dérivé de la thiénamycine, antibiotique de la famille des carbapénems et 2) la cilastatine sodique, un inhibiteur spécifique de la déshydropeptidase-I, enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. La cilastatine bloque le catabolisme de l'imipénem dans le rein, de telle sorte que l'administration concomitante d'imipénem et de cilastatine permet d'obtenir des concentrations bactéricides d'imipénem dans l'urine.

L'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire résulte chez les bactéries à Gram négatif de la liaison de l'imipénem aux protéines fixatrices de la pénicilline (PFP). Dans le cas d'*Escherichia coli* et de certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa*, l'imipénem a démontré une affinité supérieure pour les PFP-2, PFP-1a et PFP-1b, et une moins grande affinité pour les PFP-3. Cette liaison préférentielle de l'imipénem pour les PFP-2 et PFP-1b provoque la transformation directe de la cellule bactérienne en sphéroplaste, sans formation de filaments, ce qui entraîne rapidement la lyse et la mort de la cellule bactérienne. Si l'on soustrait les bactéries à Gram négatif à l'action de l'imipénem avant leur destruction complète, on observe chez les cellules viables qui restent une période de latence, quantifiable, avant le début d'une nouvelle croissance : c'est l'« effet post-antibiotique ».

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP peut être indiqué dans le traitement des infections graves causées par des souches sensibles de bactéries. Si cela s'avère nécessaire, on peut amorcer le traitement avant l'obtention des résultats des antibiogrammes, en se fondant sur les observations cliniques. Le traitement devra toutefois être réévalué une fois les résultats bactériologiques obtenus, et selon l'état clinique du patient.

L'imipénem est actif *in vitro* sur un grand nombre de bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif, y compris la plupart des souches productrices de bêta-lactamases. L'imipénem et cilastatine sodique pour injection s'est avéré efficace chez les patients atteints des infections suivantes, monobactériennes ou polybactériennes, causées par les espèces et souches pathogènes des genres bactériens énumérés ci-dessous :

1. Infections des voies respiratoires inférieures
2. Infections urinaires
3. Infections intra-abdominales
4. Infections gynécologiques
5. Septicémies
6. Endocardites causes par *Staphylococcus aureus*
7. Infections ostéo-articulaires
8. Infections des structures cutanées

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP n'est pas indiqué pour le traitement de la méningite.

***Aérobies à Gram positif***

*Nocardia asteroides*

*Staphylococcus spp.* (sauf plusieurs souches méthicillino-résistantes)

*Streptococcus spp.*

[*Enterococcus faecium* (autrefois appelé *Streptococcus faecium*) n'est pas sensible à l'imipénem et cilastatine sodique pour injection]

***Aérobies à Gram négatif***

*Acinetobacter spp.*

*Citrobacter spp.*

*Enterobacter spp.*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella spp.*

*Morganella morganii*

*Proteus spp.* (indole positif et indole négatif)

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

***Anaérobies à Gram positif***

*Clostridium spp.* (sauf *C. difficile*)

*Peptococcus spp.*

*Peptostreptococcus spp.*

***Anaérobies à Gram négatif***

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides spp.* (espèces autres que *B. fragilis*)

Pour réduire l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et pour maintenir l'efficacité de Imipénem et cilastatine pour injection, USP et d'autres antibactériens, Imipénem et cilastatine pour injection, USP, doit être utilisé uniquement pour traiter les infections pour lesquelles il est

démontré ou fortement présumé que des bactéries sensibles en sont la cause. Quand des cultures et des données sur la sensibilité sont disponibles, leurs résultats devraient orienter le choix ou l'ajustement de l'antibiothérapie. En l'absence de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement .

## **CONTRE-INDICATIONS**

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité reconnue à l'un ou l'autre de ses composants.

## **MISES EN GARDE**

### **Généralités**

DES RÉACTIONS (ANAPHYLACTIQUES) SÉVÈRES ET PARFOIS FATALES ONT ÉTÉ RAPPORTÉES AVEC LA PLUPART DES BÊTA-LACTAMINES. CES RÉACTIONS ONT PLUS TENDANCE À SURVENIR CHEZ LES PERSONNES PRÉSENTANT DES ANTÉCÉDENTS DE SENSIBILITÉ À PLUSIEURS ALLERGÈNES.

IL EXISTE CERTAINES DONNÉES CLINIQUES ET DE LABORATOIRE QUI TÉMOIGNENT D'ALLERGÉNICITÉ CROISÉE PARTIELLE ENTRE L'IMIPENEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION ET LES AUTRES BÊTA-LACTAMINES. AVANT D'INSTAURER LE TRAITEMENT AVEC L'IMIPENEM ET CILASTATINE POUR INJECTION, USP IL EST IMPORTANT DE BIEN SE RENSEIGNER SUR LES RÉACTIONS ANTÉRIEURES D'HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTA-LACTAMINES, AUX PÉNICILLINES, AUX CÉPHALOSPORINES ET À D'AUTRES ALLERGÈNES.

**IL FAUT CESSER LE TRAITEMENT ET INSTAURER DES MESURES APPROPRIÉES DÈS L'APPARITION D'UNE RÉACTION ALLERGIQUE À L'IMIPENEM ET CILASTATINE POUR INJECTION, USP DANS LE CAS DE RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES GRAVES, IL FAUT INSTAURER SANS TARDER UN TRAITEMENT AVEC DE L'ÉPINÉPHRINE ET AVOIR RECOURS À D'AUTRES MESURES D'URGENCE.**

### **Réactions indésirables cutanées sévères**

Des réactions indésirables cutanées sévères telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrose épidermique toxique (NET), ont été rapportées après un traitement avec des bêta-lactamines. Si l'on soupçonne une réaction indésirable cutanée sévère, il faut cesser l'administration de Imipénem et cilastatine sodique pour injection, et instaurer un traitement adéquat ou prendre les mesures qui s'imposent.

### **Possibilités de convulsions**

Des convulsions et d'autres réactions défavorables liées au SNC, telles que confusion mentale et myoclonie, ont été rapportées pendant le traitement avec l'imipénem et cilastatine sodique pour injection (voir **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des cas rapportés dans la littérature ont montré que l'administration conjointe de carbapénems, y compris l'imipénem, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des taux sériques d'acide valproïque. Par conséquent, les taux d'acide valproïque pourraient chuter sous le niveau thérapeutique en raison de cette interaction. Dans certains cas, l'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque a entraîné des crises d'épilepsie perthérapeutiques. Il est possible que l'augmentation de la dose d'acide valproïque ou de divalproex sodique soit insuffisante pour contrer cette interaction. L'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque / divalproex sodique est habituellement déconseillée. Des antibiotiques autres que des carbapénems devraient être envisagés pour traiter les infections chez les patients dont les convulsions sont bien maîtrisées au moyen de l'acide valproïque ou du divalproex sodique. Si l'administration d'imipénem et cilastatine pour injection, USP est nécessaire, l'ajout d'un autre anticonvulsivant devrait être envisagé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** - Interactions médicament-médicament).

### **Appareil digestif**

#### **Maladies associées à *Clostridium difficile***

Des maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été rapportées après l'administration de nombreux antibiotiques, y compris l'imipénem et cilastatine sodique pour injection. La gravité des MACD peut varier de la diarrhée bénigne à la colite fatale. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, une colite pseudomembraneuse, un mégacôlon toxique, ou encore une perforation du côlon, consécutifs à l'administration de tout antibiotique. Selon les rapports, les MACD pouvaient survenir plus de 2 mois suivant l'administration de l'antibiotique.

Un traitement au moyen d'antibiotiques peut altérer la flore normale du côlon et peut contribuer à la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* libère les toxines A et B, à l'origine des MACD. En plus d'être associées à une importante morbidité et mortalité, ces maladies peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

Il faut adopter les mesures thérapeutiques appropriées lorsqu'un diagnostic de MACD est soupçonné ou établi. En règle générale, l'arrêt du traitement antibiotique ne visant pas *Clostridium difficile* est suffisant si la MACD est légère. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager d'administrer des liquides et des électrolytes, des suppléments protéiniques et un traitement antibiotique efficace du point de vue clinique contre *Clostridium difficile*. Si cela est indiqué sur le plan clinique, on peut procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire dans certains cas graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Sensibilité et résistance**

### **Apparition de bactéries pharmacorésistantes**

Prescrire Imipénem et cilastatine pour injection, USP en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation augmente le risque de voir apparaître des bactéries pharmacorésistantes.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

L'utilisation prolongée d'imipénem et cilastatine pour injection, USP peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. Il faut par conséquent procéder à des évaluations périodiques du patient et, en cas de surinfection, prendre les mesures qui s'imposent.

Des réactions défavorables du système nerveux central (SNC) telles que myoclonie, confusion mentale ou convulsions ont été rapportées avec l'imipénem et cilastatine sodique pour injection, principalement lorsque la posologie administrée a excédé la dose recommandée en fonction du poids et de la fonction rénale du patient. Ces réactions sont principalement survenues chez des patients présentant des troubles du SNC (par exemple lésions cérébrales ou antécédents de convulsions) ou une fonction rénale altérée, ou les deux à la fois. Dans de rares cas toutefois, aucun trouble sous-jacent du SNC identifié ou avéré n'était présent.

Lorsque la posologie administrée a excédé la dose recommandée, les patients adultes dont la clairance de la créatinine était  $\leq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, qu'ils soient soumis à une hémodialyse ou non, présentaient un risque d'activité convulsive plus élevé que les patients sans dysfonctionnement rénal. Il est fortement conseillé d'observer la posologie recommandée, particulièrement chez les patients présentant des facteurs reconnus comme prédisposant aux convulsions (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On ne doit pas administrer d'imipénem et cilastatine pour injection, USP aux patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, à moins qu'ils ne soient soumis à une hémodialyse dans les 48 heures.

On recommande d'administrer d'imipénem et cilastatine pour injection, USP aux patients hémodialisés seulement lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques éventuels de convulsions.

Il faut poursuivre le traitement anticonvulsivant chez les patients sujets aux convulsions. En cas de tremblement focal, de myoclonie ou de convulsions, il faut procéder à une évaluation neurologique du patient et amorcer un traitement anticonvulsivant, si ce n'est déjà fait. Si les symptômes persistent, on doit réduire la posologie d'imipénem et cilastatine pour injection, USP ou interrompre le traitement (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

### Insuffisance rénale

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la posologie est fonction de la gravité de l'infection, mais la dose maximale quotidienne varie selon le degré d'atteinte de la fonction rénale. Un ajustement de la posologie est nécessaire chez les patients adultes atteints d'un dysfonctionnement rénal, en se basant sur une clairance de la créatinine  $\leq 70$  mL/min/1,72 m<sup>2</sup> (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Posologie - Adultes atteints d'insuffisance rénale).

### **Populations particulières**

**Grossesse :** L'utilisation d'imipénem et cilastatine pour injection, USP durant la grossesse n'a pas été étudiée, On ne doit administrer l'imipénem et cilastatine pour injection, USP aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés justifient les risques éventuels pour la mère et le fœtus.

Des études sur la reproduction, pendant lesquelles des doses d'imipénem et cilastatine sodique pour injection ont été administrées en injection intraveineuse rapide, ont permis de constater, chez des lapines et des macaques (crabiers) gravides, une intolérance évidente à l'imipénem et cilastatine pour injection, USP (vomissements, diminution de l'appétit, perte de poids, diarrhée et décès) à des doses équivalant à la dose moyenne chez l'humain, alors que cette intolérance n'a pas été constatée chez les animaux non gravides de ces deux espèces, ou d'autres espèces. Dans d'autres études, l'imipénem et cilastatine sodique pour injection a été bien toléré à des doses équivalentes ou supérieures (jusqu'à 11 fois la dose moyenne chez l'humain), chez des rates et des souris gravides (voir TOXICOLOGIE – ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION).

**Allaitement :** De l'imipénem a été décelé dans le lait maternel humain. Si l'on juge que l'administration d'imipénem et cilastatine pour injection, USP est absolument nécessaire, la patiente devrait cesser d'allaiter.

**Patients pédiatriques (âgés de  $\geq 3$  mois) :** L'efficacité et l'innocuité de l'imipénem et cilastatine pour injection, USP chez les enfants ayant moins de 3 mois n'ont pas encore été établies; par conséquent, imipénem et cilastatine sodique pour injection ne devrait pas être administré aux enfants appartenant à ce groupe d'âge. Les données cliniques actuelles sont insuffisantes pour recommander l'administration de l'imipénem et cilastatine pour injection, USP chez les patients pédiatriques atteints d'un dysfonctionnement rénal (taux de créatinine sérique  $> 2$  mg/dL) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Patients pédiatriques).

**Personnes âgées (de  $\geq 65$  ans) :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire uniquement en fonction de l'âge (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Personnes âgées). Comme l'imipénem et cilastatine pour injection, USP est excrété en grande partie par les reins, le risque de toxicité reliée à ce médicament peut être plus élevé chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, on doit user de prudence dans le choix de la posologie chez ces patients et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

On a rapporté des crises d'épilepsie généralisées chez les patients qui ont reçu à la fois du ganciclovir et de l'imipénem et cilastatine sodique pour injection. Ces médicaments ne doivent donc pas être administrés conjointement à moins que les effets bénéfiques potentiels surpassent les risques éventuels.

Des cas rapportés dans la littérature ont montré que l'administration de carbapénems, y compris l'imipénem, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des taux sériques d'acide valproïque. Par conséquent, les taux d'acide valproïque pourraient chuter sous le niveau thérapeutique en raison de cette interaction. Dans certains cas, l'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque a entraîné des crises d'épilepsie perthérapeutiques. On ignore quels sont les mécanismes sous-jacents à cette interaction (voir PRÉCAUTIONS – Généralités).

L'administration concomitante d'imipénem et cilastatine sodique pour injection et de probénécide n'a donné lieu qu'à une faible augmentation des concentrations sériques et de la demi-vie plasmatique de l'imipénem. Il n'est donc pas recommandé d'administrer du probénécide avec l'imipénem et cilastatine pour injection, USP.

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP ne doit pas être reconstitué ou mélangé avec d'autres préparations antibiotiques. L'imipénem et cilastatine sodique pour injection a été administré conjointement avec certains antibiotiques, comme les aminosides.

Rien ne permet de penser que l'administration concomitante d'imipénem et cilastatine pour injection, USP et d'une autre bêta-lactamine présente un avantage thérapeutique quelconque.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Adultes

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP est généralement bien toléré. Au cours d'études cliniques portant sur 1723 patients traités avec l'imipénem et cilastatine sodique, on a rapporté les réactions défavorables mentionnées ci-dessous. Cependant, étant donné que de nombreux patients étaient gravement malades et présentaient un certain nombre d'affections sous-jacentes et d'atteintes physiologiques, il est difficile de déterminer avec précision la relation de cause à effet entre les réactions défavorables et le traitement avec l'imipénem et cilastatine sodique pour injection.

### Réactions locales

Les réactions défavorables locales rapportées comme peut-être, probablement ou certainement reliées à l'administration d'imipénem et cilastatine sodique pour injection étaient les suivantes :

	Fréquence (%)
Phlébite/thrombophlébite	3,1
Douleur au site d'injection	0,7
Érythème au site d'injection	0,4
Veine indurée	0,2
Veine perfusée infectée	0,1



### Réactions générales

Sur le plan clinique, les réactions défavorables rapportées comme peut-être, probablement ou certainement liées à l'administration d'imipénem et cilastatine sodique pour injection étaient les suivantes :

	Fréquence (%)
<b>Appareil digestif</b>	
Nausées	2,0
Diarrhée	1,7
Vomissements	1,5
Hyperplasie des papilles linguales	<0,2
Colite pseudomembraneuse (voir MISES EN GARDE)	0,1
Colite hémorragique	< 0,1
Gastro-entérite	< 0,1
Douleur abdominale	< 0,1
Glossite	< 0,1
Pyrosis	< 0,1
Douleur pharyngée	< 0,1
Ptyalisme	< 0,1
<b>SNC</b>	
Fièvre	0,5
Étourdissements	0,3
Convulsions (voir PRÉCAUTIONS)	0,4
Somnolence	0,2
Confusion	<0,2
Myoclonie	0,1
Vertiges	0,1
Céphalées	0,1
Encéphalopathie	< 0,1
Paresthésie	< 0,1
<b>Sens</b>	
Surdité transitoire chez les patients présentant une atteinte auditive	< 0,1
Acouphène	< 0,1
<b>Appareil respiratoire</b>	
Dyspnée	0,1
Hyperventilation	< 0,1
Douleur au niveau de la colonne dorsale	< 0,1
<b>Système cardiovasculaire</b>	
Hypotension	0,4
Palpitations	0,1
Tachycardie	< 0,1
<b>Reins</b>	
Oligurie/anurie	< 0,1
Polyurie	< 0,1

	Fréquence (%)
<b>Peau</b>	
Éruption	0,9
Prurit	0,3
Urticaire	0,2
Modifications de la texture cutanée	0,1
Candidose	0,1
Érythème polymorphe	< 0,1
Œdème du visage	< 0,1
Bouffées vasomotrices	< 0,1
Cyanose	< 0,1
Hyperhidrose	< 0,1
Prurit vulvaire	< 0,1
<b>Organisme entier</b>	
Polyarthralgie	< 0,1
Asthénie/ faiblesse	< 0,1

Les effets indésirables généraux cliniques les plus souvent rapportés ont été les suivants : nausées, diarrhée, vomissements, éruption cutanée, fièvre, hypotension, convulsions, étourdissements, prurit, urticaire et somnolence.

#### Valeurs anormales des épreuves de laboratoire

Les valeurs anormales des épreuves de laboratoire observées lors des études cliniques, sans qu'on ait déterminé s'il y avait une relation de cause à effet avec le médicament, étaient les suivantes :

**Foie** : augmentation des valeurs de l'ALAT (SGPT), de l'ASAT (SGOT), de la phosphatase alcaline, de la bilirubine et de la LDH.

**Hématologie** : éosinophilie, test de Coombs positif, leucopénie (diminution des globules blancs), neutropénie (diminution des neutrophiles), leucocytose, thrombocytose, thrombopénie (diminution des plaquettes), diminution des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite, monocytose, valeur anormale du temps de prothrombine, lymphocytose et basophilie.

**Électrolytes** : hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperchlorémie.

**Rein** : augmentation des taux d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique.

**Urines** : protéinurie, hématurie, leucocyturie, cylindrurie, bilirubinurie et urobilinogénurie.

#### Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les réactions défavorables suivantes ont été rapportées depuis la commercialisation du produit, sans que l'on ait pu toutefois établir si elles avaient une relation de cause à effet avec le médicament. Toutefois, leur survenue ne peut être ignorée même s'il s'agit de réactions rares. Dans le but d'attirer l'attention des médecins et des pharmaciens sur ces effets, une liste de ces réactions a été dressée :

- Insuffisance rénale aiguë. Le rôle joué par l'imipénem et cilastatine sodique pour injection dans l'altération de la fonction rénale est difficile à évaluer étant donné que des facteurs prédisposant à une urémie extrarénale ou à une insuffisance rénale étaient généralement présents.
- Réactions anaphylactiques
- Œdème angioneurotique
- Agitation
- Agranulocytose
- Dépression de la moelle osseuse
- Malaises à la poitrine
- Fièvre médicamenteuse
- Dyskinésie
- Dermatite exfoliative
- Hallucinations
- Perte auditive
- Anémie hémolytique
- Insuffisance hépatique
- Hépatite (y compris hépatite fulminante)
- Ictère
- Pancytopenie
- Troubles psychiques
- Coloration des dents ou de la langue
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Altération du goût
- Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë
- Tremblements
- Décoloration de l'urine

#### Enfants (âgés de $\geq 3$ mois)

Dans des études menées auprès de 178 patients pédiatriques, les effets indésirables cliniques les plus fréquents ( $> 1$  %), sans qu'on ait déterminé s'il y avait une relation de cause à effet avec le médicament, étaient les suivants :

**Appareil digestif** : diarrhée (3,9 %), gastroentérite (1,1 %), vomissements (1,1 %)

**Peau** : éruption (2,2 %), irritation au site de ponction i.v. (1,1 %)

**Appareil génito-urinaire** : décoloration de l'urine (1,1 %)

**Système cardiovasculaire** : phlébite (2,2 %)

Dans ce groupe d'âge, on a observé des valeurs anormales des épreuves de laboratoire suivantes au cours du traitement : hémoglobinémie, hématocrite, nombre de neutrophiles, d'éosinophiles et de plaquettes, taux de protéines urinaires, taux de créatinine sérique, taux d'azote uréique sanguine (BUN), ASAT et ALAT\*.

\* Les valeurs étaient normales avant le traitement.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, interrompre l'administration de l'imipénem et cilastatine pour injection, USP traiter les symptômes et prendre les mesures de soutien nécessaires, le cas échéant. L'imipénem-cilastatine sodique est éliminé par hémodialyse. On n'a pas établi l'utilité de cette procédure en cas de surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie

#### Généralités

Les recommandations posologiques d'imipénem et cilastatine pour injection, USP correspondent à la quantité d'imipénem qui doit être administrée en perfusion intraveineuse seulement. Une quantité équivalente de cilastatine est également présente dans la solution.

On doit déterminer la posologie de l'imipénem et cilastatine pour injection, USP en fonction de la gravité de l'infection, de la fonction rénale, du poids corporel, de la sensibilité des micro-organismes en cause et de l'état général du patient. Les doses indiquées correspondent à un poids corporel de 70 kg.

Lors des études cliniques portant sur diverses infections, la durée médiane d'un traitement avec imipénem et cilastatine sodique pour injection a varié entre 6 et 10 jours, sauf dans les cas d'endocardites et d'infections ostéo- articulaires pour lesquelles la durée médiane a été de 4 semaines.

#### Adultes dont la fonction rénale est normale et le poids est $\geq$ 70 kg

La posologie quotidienne recommandée varie entre 1 et 2 g, fractionnés en doses égales, toutes les 6 ou 8 heures pour les organismes totalement sensibles (voir le tableau 1).

**TABLEAU 1 : POSOLOGIE D'IMPÉNEM ET CILASTATINE POUR INJECTION, USP**

Administration i. v.			
Gravité de l'infection	Dose (mg d'imipénem)	Intervalle posologique	Dose quotidienne
Légère	250 mg	6 h	1,0 g
Modérée	500 mg	8 h	1,5 g
Grave (bactéries sensibles)	500 mg	6 h	2,0 g
Infection graves* dues à des bactéries moins sensibles ou qui menacent le pronostic vital	1 000 mg	8 h	3,0 g
	1 000 mg	6 h	4,0 g

\* Principalement certaines souches de *P. aeruginosa*.

La posologie quotidienne maximale est de 50 mg/kg, mais ne doit pas dépasser 4 g.

#### Personnes âgées

Chez les personnes âgées dont la fonction rénale est normale, la posologie recommandée d'imipénem et cilastatine pour injection, USP est la même que celle indiquée pour les adultes (voir ci-dessus). Les valeurs de l'azote uréique sanguin (BUN) ou de la créatinine seules peuvent ne pas permettre l'évaluation précise de l'état de la fonction rénale chez les personnes âgées; on recommande plutôt de déterminer le taux de clairance de la créatinine pour pouvoir établir correctement la posologie chez ces patients (voir **PRÉCAUTIONS – Personnes âgées**).

### **Adultes atteints de dysfonctionnement rénal ou dont le poids est < 70 kg**

On ne doit pas administrer l'imipénem et cilastatine pour injection, USP aux patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ( $\leq 0,08 \text{ mL/s/1,73 m}^2$ ), à moins qu'ils ne soient soumis à une hémodialyse dans les 48 heures. L'imipénem et la cilastatine sont tous les deux éliminés du sang durant l'hémodialyse. L'imipénem et cilastatine pour injection, USP doit être administré après une séance d'hémodialyse puis à intervalles de 12 heures. Les patients hémodialysés, et spécialement ceux ayant déjà présenté des troubles du SNC, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière; on recommande d'administrer imipénem et cilastatine pour injection, USP aux patients hémodialysés seulement lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques éventuels de convulsions (voir PRÉCAUTIONS). Les données actuelles sont encore insuffisantes pour recommander l'utilisation d'imipénem et cilastatine pour injection, USP chez les patients soumis à la dialyse péritonéale.

**TABLEAU 2 : POSOLOGIE MAXIMALE D'IMIPÉNEM ET CILASTATINE POUR INJECTION, USP SELON L'ÉTAT DE LA FONCTION RÉNALE**

FONCTION RÉNALE	CLAIRANCE DE LA CREATININE mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (mL/s/1,73 m <sup>2</sup> )	POSOLOGIE QUOTIDIENNE MAXIMALE pour infections par des bactéries sensibles	POSOLOGIE QUOTIDIENNE MAXIMALE pour infections par des bactéries moins sensibles**
Atteinte légère	31 - 70 (0,52 - 1,17)	1,5 g (0,5 g toutes les 8h)	2,0 g (0,5 g toutes les 6h)
Atteinte modérée	21 - 30 (0,35 - 0,50)	1,0 g (0,5 g toutes les 12h)	1,5 g (0,5 g toutes les 8h)
Atteinte grave*	0 - 20 (0 - 0,33)	0,5 g (0,25 g toutes les 12h)	1,0 g (0,5 g toutes les 12h)

\* Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 6 et 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,1 à 0,3 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>), la posologie recommandée est la moindre des valeurs suivantes, soit 250 mg, soit 3,5 mg/kg, administrés toutes les 12 heures, pour la plupart des bactéries pathogènes. Si l'on utilise chez ces patients la dose de 500 mg, le risque de convulsions peut augmenter.

\*\* Principalement certaines souches de *P. aeruginosa*.

On doit procéder à une réduction additionnelle proportionnelle de la dose administrée chez les patients dont le poids corporel est < 70 kg. La réduction de la dose en fonction du poids corporel est particulièrement importante chez les patients dont le poids est beaucoup moins élevé ou qui sont atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Dans les cas où l'on ne connaît que le taux de créatinine sérique, on peut calculer la clairance de la créatinine (en mL/min) en utilisant la formule suivante qui tient compte du sexe, du poids et de l'âge du sujet. Le taux de créatinine sérique devrait refléter l'équilibre dynamique de la fonction rénale.

**Homme :** 
$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100mL)}}$$

**Femme :** 0,85 x valeur obtenue ci-dessus

Dans le cas où l'on utilise les unités du Système international (SI), la valeur calculée de la clairance de la créatinine (en mL/s) peut être déterminée d'après la formule suivante :

$$\frac{(\text{poids corporel maigre, kg}) \times (140 - \text{âge [ans]}) \times 1,4736}{72 \times \text{taux de créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

$$\frac{(\text{poids corporel maigre, kg}) \times (140 - \text{âge [ans]}) \times 1,2526}{72 \times \text{taux de créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

L'imipénem et cilastatine sodique pour injection est éliminé par hémodialyse. Après chaque séance de dialyse, le régime posologique doit être repris.

### **Patients pédiatriques (âgés de ≥ 3 mois)**

La posologie quotidienne totale recommandée d'imipénem et cilastatine pour injection, USP chez les enfants et les nourrissons de 3 mois ou plus est de 60 à 100 mg/kg de poids corporel, fractionnés en 4 doses égales administrées toutes les 6 heures. On doit utiliser les doses les plus élevées chez les nourrissons et les jeunes enfants. La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 g. Les données cliniques actuelles ne nous permettent pas d'établir une posologie optimale chez les nourrissons et les enfants dont la fonction rénale est altérée.

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP n'est pas recommandé pour le traitement de la méningite. Si l'on soupçonne la présence d'une méningite, il faut utiliser un antibiotique approprié.

Les enfants atteints d'une septicémie peuvent prendre de l'imipénem et cilastatine pour injection, USP, sauf si l'on croit qu'ils souffrent d'une méningite.

### **Administration**

**MISE EN GARDE : LE CONTENU DU FLACON NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ DIRECTEMENT.**

Les doses reconstituées de 250 mg et de 500 mg doivent être administrées en perfusion intraveineuse sur une période de 20 à 30 minutes, et la dose de 1 000 mg, sur une période de 40 à 60 minutes. On recommande de diminuer le débit de perfusion chez les patients qui deviennent nauséux durant l'administration (pour la reconstitution des solutions, voir **DONNÉES PHARMACEUTIQUES - SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES – Reconstitution**).

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

**Nom propre :**

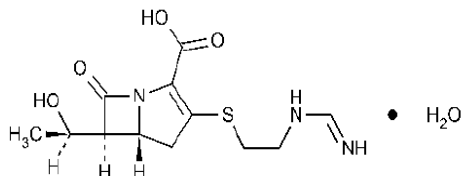
**imipénem**

**Noms chimiques :**

[5*R*-[5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ (*R*\*)]]-6-(1-Hydroxyethyl)-3-[[2-[(iminométhyl)amino]éthyl]thio]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique acid monohydrate;

1-Azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique acid,6-(1-hydroxyéthyl)-3-[[2-(iminométhyl)amino]éthyl]thio]-7-oxo-,monohydrate;

**Formules développées :**



**Formules moléculaires et Poids moléculaires :** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O, 317,36 g/mol,380,44 g/mol

**Propriétés physicochimiques :**

L'imipénem est une poudre blanche à jaune pâle ou presque blanc. Il est peu soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol.

**Nom propre :**

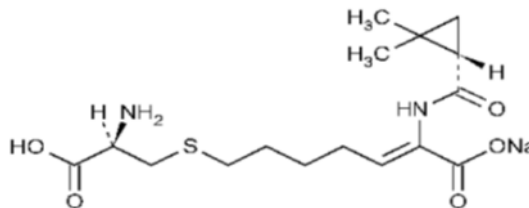
**Cilastatine sodique**

**Noms chimiques :**

[*R*-[*R*\*,*S*\*-(*Z*)]]-Sodium (*Z*)-7-[[(*R*)-2-amino-2-carboxyéthyl]thio]-2-[(*S*)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxamido]-2-hepténoate;

2-Hepténoic acid,7-[(2-amino-2-carboxyéthyl)thio]-2-[[2,2-diméthylcyclopropyl)carbonyl]amino]-,monosodium salt;

**Formules développées :**



**Formules moléculaires et Poids moléculaires :**  $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$ , 380,44 g/mol

**Propriétés physicochimiques :**

La cilastatine est une poudre hygroscopique, amorphe blanche ou jaune pâle. Elle est très soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans de l'acétone et du chlorure de méthylène.

**Composition :** L'imipénem et la cilastatine sodique sont tous deux présents dans l'imipénem et cilastatine pour injection, USP dans une proportion de 1: 1 en poids sur poids avec du bicarbonate sodique en guise de tampon.

**L'imipénem et cilastatine pour injection, USP – 250 mg/fiole :** Chaque fiole contient un mélange stérile tamponné d'imipénem et de cilastatine sodique équivalent à 250 mg d'imipénem et 250 mg de cilastatine.

**L'imipénem et cilastatine pour injection, USP – 500 mg/fiole :** Chaque fiole contient un mélange stérile tamponné d'imipénem et de cilastatine sodique équivalent à 500 mg d'imipénem et 500 mg de cilastatine.

**Reconstitution :** L'imipénem et cilastatine pour injection, USP est offert en fioles contenant l'équivalent de soit 250 mg ou 500 mg chacun d'imipénem et de cilastatine lorsque reconstitué.

**Fiole – L'imipénem et cilastatine pour injection, USP** contenu des flacons doit d'abord être dilué de façon à obtenir une suspension, puis transféré dans 100 mL d'une solution de perfusion appropriée.

On recommande de transférer dans le flacon environ 10 mL prélevés à même les 100 mL de la solution de perfusion choisie (voir la liste des solutés pour reconstitution et perfusion intraveineuse sous la rubrique **COMPATIBILITÉ ET STABILITÉ**). Bien agiter. Remettre les 10 mL de suspension obtenue dans le flacon contenant les 90 mL restants de la solution de perfusion.

Répéter l'opération en rinçant le flacon avec 10 mL de la suspension diluée de façon à s'assurer que tout le contenu du flacon a été transféré.

**MISE EN GARDE :** LE CONTENU DU FLACON NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ DIRECTEMENT.



## COMPATIBILITÉ et STABILITÉ

### Liste des solutés pour reconstitution

- Solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %
- Solution de dextrose pour injection à 5 % ou à 10 %
- Solution de dextrose pour injection à 5 % avec une solution de bicarbonate de sodium à 0,02 %
- Solution de dextrose pour injection à 5 % avec du chlorure de sodium à 0,9 %
- Solution de dextrose à 5 % avec une solution saline à 0,225 % ou à 0,45 %
- Solution de dextrose à 5 % avec une solution de chlorure de potassium à 0,15 %
- Solution de mannitol à 5 % ou à 10 %

### Solutions reconstituées

Les solutions d'imipénem et cilastatine pour injection, USP peuvent varier d'incolores à jaunâtres. Une variation dans la couleur à l'intérieur de cette gamme n'affecte pas l'activité du produit.

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP, présenté en fioles et reconstitué tel que décrit ci-dessus, conserve son efficacité durant **4 heures à la température ambiante et durant 24 heures au réfrigérateur (4 °C)**.

## PRÉSENTATION

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP est présenté sous forme de poudre stérile dans des fioles renfermant un mélange d'imipénem anhydre et de cilastatine sodique et contenant du bicarbonate de sodium comme tampon :

Fioles renfermant l'équivalent de 250 mg d'imipénem et l'équivalent de 250 mg de cilastatine.

Fioles renfermant l'équivalent de 500 mg d'imipénem et l'équivalent de 500 mg de cilastatine.

## ENTREPOSAGE

Conserver la poudre sèche à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

## MICROBIOLOGIE

### Mode d'action

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP est formé de deux constituants : l'imipénem et la cilastatine sodique dans une proportion de 1:1, poids sur poids.

L'imipénem est une bêta-lactamine de la classe des carbapénems également connu sous le nom de N-formimidoyl thiénamycine. Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la thiénamycine, la molécule mère produite par *Streptomyces cattleya*, une bactérie filamenteuse.

L'imipénem exerce une action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif et à Gram négatif par sa liaison aux protéines fixatrices de la pénicilline (PFP).

La cilastatine sodique est un inhibiteur compétitif, réversible et spécifique de la déshydropeptidase-I, une enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. La cilastatine sodique est dépourvue d'activité antibactérienne intrinsèque.

### Mécanisme de résistance

La sensibilité bactérienne à l'imipénem, observée cliniquement, pourrait être attribuable aux éléments suivants :

- Perméabilité réduite de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (due à une baisse de production de porines)
- Élimination active de l'imipénem de la cellule par une pompe à efflux
- Affinité réduite des PFP pour l'imipénem
- Résistance de l'imipénem à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases, y compris les pénicillinases et les céphalosporinases produites par les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, à l'exception de certaines bêta-lactamases capables d'hydrolyser les carbapénems, appelées carbapénémases. Les espèces résistant aux autres carbapénems présentent habituellement une co-résistance à l'imipénem. Il n'existe aucune résistance croisée visant les mêmes cibles entre l'imipénem et les quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

### Interaction avec d'autres antimicrobiens

Au cours de tests effectués sur diverses espèces d'*Enterobacteriaceae* et sur *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de céphalosporinase chromosomique de type I, on a démontré que l'imipénem exerçait *in vitro* une action antagoniste vis-à-vis de l'activité d'autres bêta-lactamines. Cet antagonisme s'explique par une induction réversible de céphalosporinases sous l'effet de concentrations subinhibitrices d'imipénem. Les bactéries productrices de céphalosporinases inductibles demeurent, toutefois, sensibles à l'imipénem.

Une action synergique avec d'autres antibiotiques, notamment les aminosides, a été observée chez les bactéries à Gram négatif, dont *P. aeruginosa*, et les bactéries à Gram positif, dont *S. faecalis* et *Nocardia asteroides*.

## Spectre d'activité

L'imipénem possède une activité *in vitro* contre plusieurs espèces de bactéries à Gram positif et à Gram négatif. On a montré que l'imipénem possède une activité contre la plupart des souches des micro-organismes ci-dessous, tant *in vitro* que dans le cadre d'infections cliniques, comme décrite dans la section **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**.

Aérobies à Gram positif :

- *Nocardia asteroides*
- *Staphylococcus* (sauf les souches résistantes à la méthicilline)
- *Streptococcus*

[*Enterococcus faecium* (anciennement *Streptococcus faecium*) n'est pas sensible à l'imipénem et cilastatine pour injection, USP.]

Aérobies à Gram négatif :

- *Acinetobacter* spp.
- *Citrobacter* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella* spp.
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Anaérobies à Gram positif :

- *Clostridium* spp. (sauf *C. difficile*)
- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp.

Anaérobies à Gram négatif :

- *Bacteroides* spp. (incluant *B. fragilis*)

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, mais leur portée clinique est inconnue : *in vitro*, la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'imipénem est de 4 mcg/mL ou moins contre la plupart ( $\geq 90$  %) des souches des micro-organismes ci-dessous; toutefois, l'innocuité et l'efficacité de l'imipénem dans le traitement des infections cliniques causées par ces micro-organismes n'ont pas été établies dans le cadre d'études cliniques adéquates et bien contrôlées.

Aérobies à Gram positif :

- *Bacillus* spp.
- *Listeria monocytogenes*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- Streptocoques du groupe C
- Streptocoques du groupe G
- Streptocoques du groupe viridans

Aérobies à Gram négatif :

- *Aeromonas hydrophila*
- *Alcaligenes* spp.
- *Capnocytophaga* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Neisseria gonorrhoeae* (incluant les souches productrices de pénicillinase)
- *Pasteurella* spp.
- *Providencia stuartii*

Anaérobies à Gram positif :

- *Bifidobacterium* spp.
- *Eubacterium* spp.
- *Propionibacterium* spp.

Anaérobies à Gram négatif :

- *Fusobacterium* spp.
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*
- *Prevotella melaninogenica*
- *Veillonella* spp.

Les espèces suivantes sont généralement rapportées comme étant non sensibles à l'imipénem : *Stenotrophomonas maltophilia* (anciennement *Xanthomonas maltophilia*, anciennement *Pseudomonas maltophilia*), *Burkholderia cepacia* (anciennement *Pseudomonas cepacia*), *S. aureus* et *S. epidermidis* résistants à la méthicilline, *Enterococcus faecium* (anciennement *Streptococcus faecium*), *Flavobacterium* spp., *Corynebacterium* (groupe J.K.), *Fusobacterium varium*, de même que *Mycobacterium* spp. et *Chlamydia* spp.

#### Épreuves de sensibilité

La sensibilité bactérienne à l'imipénem est évaluée à l'aide de méthodes normalisées. La sensibilité des aérobies peut être évaluée à l'aide de techniques de dilution et de diffusion et celle des anaérobies avec des techniques de dilution seulement.

### Méthodes de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Les CMI, qui représentent des estimations de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens, doivent être déterminées au moyen de tests normalisés fondés sur les méthodes de dilution en bouillon ou en gélose ou des méthodes équivalentes, utilisant des concentrations standard d'inoculum et d'imipénem en poudre. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au tableau 4.

### Méthodes de diffusion

Les méthodes quantitatives utilisant la mesure du diamètre des zones de diffusion fournissent, elles aussi, des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Une de ces méthodes normalisées repose sur l'utilisation de concentrations standard d'inoculum. On se sert de disques de papier imprégnés de 10 mcg d'imipénem pour évaluer la sensibilité des micro-organismes à cet antibiotique. Pour la méthode de diffusion avec disques, l'interprétation des résultats s'effectue selon les critères présentés au tableau 4.

**TABLEAU 3 : CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DE LA SENSIBILITÉ À L'IMIPÉNEM DU CLSI<sup>a</sup>**

Agent pathogène <sup>a</sup>	Technique de dilution (CMI en µg/mL)			Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1,0	2,0	≥ 4,0	≥ 23	20-22	≤ 19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	16-18	≤ 15
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 22	19-21	≤ 18
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>H. parainfluenzae</i> <sup>c</sup>	≤ 4	-	-	≥ 16	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>b</sup>	≤ 0,12	0,25-0,5	≥ 1	-	-	-
Anaérobies	≤ 4,0	8.0	≥ 16.0	-	-	-

<sup>a</sup> Fait référence aux agents pathogènes énumérés à la section INDICATIONS de la monographie; les techniques de dilution en bouillon et en gélose ne peuvent être utilisées qu'avec les aérobies autres que *Haemophilus spp.* et *Streptococcus pneumoniae* pour lesquelles seules les méthodes de dilution en bouillon peuvent être utilisées; le nombre correspondant aux anaérobies a été établi à l'aide d'une méthode de dilution en gélose; un tiret correspond à la mention « sans objet »; pour de plus amples renseignements ou pour connaître les méthodes de laboratoire qui s'appliquent, voir les documents du CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) suivants : *M7-A7: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically* (janv. 2006); *M11- A7: Methods for antimicrobial susceptibility testing for anaerobic bacteria* (janv. 2007); *M100-S24: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing* (janv. 2014).

<sup>b</sup> Il n'existe aucun critère d'interprétation du CLSI pour l'évaluation des CMI de *Streptococcus* β-hémolytique ou de *Streptococcus spp.* (gr. *viridans*) vis-à-vis l'imipénem (voir les tableaux 2 H1 et 2 H2 du document M100-S24 du CLSI).

<sup>c</sup> L'absence de données concernant les souches résistantes nous empêche de définir toute catégorie autre que « sensible » (voir le tableau 2E dans le document M100-S24 du CLSI).

La mention « sensible » indique que la bactérie pathogène sera probablement inhibée par l'antimicrobien en présence des concentrations thérapeutiques habituelles dans le sang. La mention « intermédiaire » indique que les résultats obtenus peuvent être équivoques; si le micro-organisme n'est pas totalement sensible à d'autres médicaments pouvant être utilisés en clinique, on doit répéter le test. Cette catégorie suppose certaines conditions d'application clinique, dans des foyers d'infection où le médicament est physiologiquement concentré ou des situations dans lesquelles des doses élevées du médicament peuvent être utilisées. Cette catégorie procure aussi une zone tampon permettant de prévenir des erreurs d'interprétation importantes, imputables à des facteurs techniques mineurs non contrôlés. La mention « résistante » indique qu'il est peu probable que la bactérie pathogène soit inhibée par l'antimicrobien même en présence des concentrations thérapeutiques sériques habituelles. Il faut alors choisir un autre traitement.

#### Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées d'évaluation de la sensibilité exigent l'utilisation de micro-organismes de référence pour contrôler les aspects techniques de la procédure. Les méthodes de dilution utilisant une poudre standard d'imipénem et les méthodes de diffusion utilisant un disque de 10 mcg d'imipénem devraient donner des résultats se situant dans la gamme des valeurs indiquées au tableau 4.

**TABLEAU 4 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ À L'IMIPÉNEM – GAMMES DE VALEURS ACCEPTABLES**

Souche utilisée pour le contrôle de la qualité	ATCC <sup>®a</sup>	Test de dilution (CMI en mcg/mL)	Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>b</sup>	29212	0,5-2	SO
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>b</sup>	29213	0,015-0,06	SO
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>c</sup>	49619	0,03-0,12	SO
<i>Escherichia coli</i> <sup>b</sup>	25922	0,06-0,25	26-32
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>c</sup>	49766	0,25-1	SO
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>c</sup>	49247	SO	21-29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>b</sup>	27853	1-4	20-28
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>d</sup>	25285	0,03-0,125	SO
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <sup>d</sup>	29741	0,125-0,5	SO
<i>Eubacterium lentum</i> <sup>d</sup>	43055	0,125-0,5	SO

a ATCC<sup>®</sup> est une marque déposée d'American Type Culture Collection.

b Fait référence au document M100-S24 du CLSI (dilution en bouillon tableau 5A; diffusion avec disques, tableau 4A)

c Fait référence au document M100-S24 du CLSI (dilution en bouillon, tableau 5A; diffusion avec disques, tableau 4B)

d Fait référence au document M11-A7 du CLSI (dilution en gélose, tableau 5D).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

#### Système nerveux central

**Imipénem** : L'imipénem administré à des doses de 6, 30 et 150 mg/kg à des souris femelles (5 souris, pour chacune des doses), par voie intrapéritonéale, n'a pas modifié le comportement des animaux ni les résultats de divers tests pharmacologiques visant à mesurer l'activité du système nerveux central (SNC).

Chez des rats mâles (11 rats, pour chacune des doses), l'imipénem administré par voie intraveineuse, à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg, n'a eu aucun effet sur l'activité locomotrice spontanée ni au niveau de la plaque neuromusculaire.

Lors de tests d'évitement, aucune manifestation clinique ou comportementale liée à l'activité du SNC n'a été observée lorsque des doses orales cumulatives de 1, 3 et 9 mg/kg d'imipénem étaient administrées à des singes écureuils, à intervalles de 90 minutes (0, 90 et 180 minutes).

On a étudié les effets de l'imipénem sur l'électrocardiogramme (ECG), sur l'activité spontanée au niveau de l'électroencéphalogramme (EEG) et sur la réaction d'éveil électroencéphalographique de lapins immobilisés par la gallamine. On a enregistré l'ECG et l'EEG durant les 60 minutes qui ont suivi l'administration du médicament. L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 50 mg/kg d'imipénem (5 animaux) n'a pas altéré l'ECG ni l'EEG. L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 200 mg/kg (6 animaux) a élevé de façon significative le voltage minimal requis ( $22,9 \pm 9,5$  %) pour la réaction d'éveil électroencéphalographique à 45 minutes seulement.

**Cilastatine sodique** : Les effets de la cilastatine sodique, administrée à des souris par voie intrapéritonéale, à des doses de 6, 30 et 150 mg/kg, ont été évalués à l'aide des mêmes tests pharmacologiques ayant servi à mesurer l'activité du SNC après l'administration d'imipénem. À l'exception d'un antagonisme possible avec la neurotensine responsable d'une hypothermie chez 2 des 5 souris qui avaient reçu 30 mg/kg par voie intrapéritonéale, aucun effet n'a été observé.

On n'a pas non plus observé d'effet sur l'activité locomotrice spontanée, ni au niveau de la plaque neuromusculaire chez les rats à qui l'on avait administré, par voie intraveineuse, des doses de cilastatine sodique pouvant atteindre 100 mg/kg.

Chez des singes écureuils exposés de façon continue au phénomène d'évitement, l'administration de doses orales cumulatives de 5, 10 et 20 mg/kg de cilastatine sodique, à intervalles de 90 minutes (0, 90 et 180 minutes), n'a pas modifié la réaction d'évitement.

**Imipénem/cilastatine sodique** : Chez la souris consciente, des doses de 25:25 et 100:100 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique, administrées par voie intraveineuse, n'ont provoqué aucun effet significatif sur les activités du SNC et du système nerveux autonome.

L'activité anticonvulsivante de l'imipénem-cilastatine sodique a été évaluée chez des souris en proie à des convulsions provoquées par des électrochocs, de la strychnine ou du pentétilazol. Aucun effet anticonvulsivant n'a été observé après l'administration intraveineuse de doses pouvant atteindre 100:100 mg/kg.

Chez le rat, l'administration par voie intraveineuse d'imipénem-cilastatine sodique, à des doses pouvant atteindre 100:100 mg/kg, n'a eu aucun effet sur l'activité locomotrice spontanée, ni sur l'activité au niveau de la plaque neuromusculaire (cette dernière étant mesurée par la réponse contractile des muscles jumeaux de la jambe à la stimulation électrique du nerf sciatique poplitée externe).

Des doses de 50, 100 et 200 mg/kg d'imipénem seul, de cilastatine sodique seule et de leur association (en proportion de 1:1) ont été administrées par voie intraveineuse à des lapins mâles dans le but d'évaluer leur effet sur l'activité spontanée au niveau de l'électroencéphalogramme (EEG). On a administré de la céfazoline à des doses de 200, 400 ou 1 000 mg/kg comme élément de comparaison. Une dose de 200 mg/kg d'imipénem seul a provoqué une activité convulsivante chez 1 des 11 lapins à l'étude, 27 minutes après l'administration du médicament. L'activité convulsivante a cessé, mais est réapparue à 45 et 61 minutes. On n'a observé aucun changement de l'activité électroencéphalographique spontanée chez les 10 autres animaux ayant reçu 200 mg/kg d'imipénem. La cilastatine n'a pas provoqué de changement au niveau de l'EEG. Une activité convulsivante est survenue chez 2 des 11 lapins qui avaient reçu des doses de 200:200 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique (la plus haute dose administrée), 15 à 58 minutes après l'administration du médicament. Des doses de 400 mg/kg de céfazoline ont provoqué une activité convulsivante chez 2 lapins sur 5, 13 à 60 minutes après l'injection. On a observé des perturbations électriques de l'activité électroencéphalographique chez tous les lapins qui avaient reçu des doses de 1 000 mg/kg de céfazoline.

Lors de tests *in vitro* sur des coupes d'hippocampe de rat, le blocage des récepteurs de la GABA par l'imipénem a été comparable à l'activité bloquante de la céfazoline. Le blocage des récepteurs de la GABA par l'imipénem-cilastatine sodique a été légèrement inférieur à l'activité bloquante de l'imipénem seul. La cilastatine sodique seule a eu un léger effet antagoniste, mais nettement moindre que celui observé avec l'imipénem et les autres bêta-lactamines de référence.

Des études *in vivo* chez le rat ont démontré que l'imipénem provoque des convulsions lors de l'application directe du médicament dans la citerne cérébello-médullaire. L'administration concomitante dans ce même modèle animal de cilastatine sodique et d'imipénem n'a pas révélé de différence quant au risque de convulsions, comparativement à l'administration de l'imipénem seul. Bien que l'introduction directe d'imipénem dans le cerveau du rat puisse avoir un effet convulsivant, aucun signe d'une telle activité n'a été observé chez les rats qui avaient reçu par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant 6 mois, des doses d'imipénem seul pouvant atteindre 180 mg/kg/jour, ou des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 320:320 mg/kg/jour. De plus, on n'a observé aucun signe d'activité convulsivante chez des singes rhésus qui avaient reçu, par voie intraveineuse, une fois par jour pendant 5 semaines, des doses d'imipénem seul pouvant atteindre 180 mg/kg/jour, ou par voie sous-cutanée, des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 180:180 mg/kg/jour, une fois par jour pendant 6 mois.



On a évalué chez des lapins mâles l'effet de l'imipénem seul, de la cilastatine sodique seule et de l'imipénem-cilastatine sodique (dans une proportion de 1:1), sur la réaction d'éveil électroencéphalographique, à des doses de 50 et 100 mg/kg administrées par voie intraveineuse. L'imipénem seul, à des doses de 200 mg/kg, a élevé le voltage minimal requis d'environ 23 %, 45 minutes après l'administration du médicament. La cilastatine sodique, à des doses de 50 mg/kg, a provoqué une baisse légère, mais statistiquement significative, du voltage minimal requis pour la réaction d'éveil électroencéphalographique. L'imipénem-cilastatine sodique, à des doses de 200:200 mg/kg, a produit une légère baisse du voltage minimal requis semblable à celle provoquée par la cilastatine sodique seule. Le diazépam, qui servait de référence dans cette étude, administré à une dose de 5 mg/kg, a élevé le voltage minimal requis de 87 % après 15 minutes et de 70 % après 60 minutes.

#### Systèmes cardiovasculaire et respiratoire

**Imipénem** : Des doses de 20 mg/kg d'imipénem administrées par voie intrapéritonéale n'ont pas abaissé de façon significative la tension artérielle de rats spontanément hypertendus, bien que l'on ait observé une légère hausse transitoire (11 %) de la tension artérielle moyenne deux heures après le traitement.

Dans des groupes de 3 chiens anesthésiés au pentobarbital sodique, des doses de 25 mg/kg et de 100 mg/kg d'imipénem administrées par voie intraveineuse n'ont eu aucun effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, la fréquence respiratoire ou l'ECG. Chez un chien qui avait reçu une dose de 100 mg/kg, on a constaté une augmentation de la fréquence cardiaque d'environ 25 battements/min (21 %) et une augmentation de la pression systolique d'environ 16 mmHg (12 %). Dans des études portant sur la respiration de chiens anesthésiés au thiopental, des doses de 2,5 et de 10 mg/kg d'imipénem administrées par voie intraveineuse n'ont eu aucun effet sur les paramètres respiratoires évalués : résistance totale du poumon, compliance pulmonaire dynamique, volume courant et fréquence respiratoire.

**Cilastatine sodique** : On n'a observé aucun changement important de la pression sanguine de base ou de la fréquence cardiaque chez des rats ou des chiens spontanément hypertendus à qui l'on avait administré par voie intraveineuse 10 mg/kg de cilastatine sodique.

Chez des chiens anesthésiés au pentobarbital sodique, l'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique, à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg, n'a pas modifié la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et l'ECG.

**Imipénem-cilastatine sodique** : L'imipénem-cilastatine sodique, administré par voie intraveineuse, à des doses de 25:25 et de 100:100 mg/kg, a inhibé de façon significative ( $p < 0,05$ ) les réflexes sino-carotidiens (dans des proportions respectives de 24,5 % et de 36 %) des chiens anesthésiés au pentobarbital sodique.

D'autres études ont démontré que l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 100:100 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique, à des chiens anesthésiés au pentobarbital sodique, entraînait une baisse de la tension artérielle moyenne (7 à 13 mmHg), 4 à 15 minutes après le début

de la perfusion du médicament, sans modification significative des fréquences cardiaque et respiratoire. Cette situation pourrait être reliée à l'inhibition des réflexes sino-carotidiens observée dans l'étude précédente. L'imipénem-cilastatine sodique administré par voie intraveineuse à une dose de 25:25 mg/kg n'a pas affecté ces paramètres.

#### Autres systèmes

**Imipénem** : Chez des souris mâles (8 souris par dose), l'imipénem administré par voie sous-cutanée à des doses variant entre 2,5 et 20 mg/kg, ou par voie intraveineuse à des doses de 25 et de 100 mg/kg, n'a pas affecté la motilité intestinale.

On n'a observé aucune activité diurétique chez des rats qui avaient reçu, par voie intrapéritonéale, des doses d'imipénem pouvant atteindre 10 mg/kg, ou chez des chiens qui avaient reçu, par voie intraveineuse, des doses de 5 mg/kg.

Chez 7 chiens femelles, la sécrétion gastrique provoquée par le térapeptide terminal de la gastrine a entraîné, pour la cueillette s'échelonnant entre 0 et 30 minutes, une sécrétion acide totale significativement réduite (59 %,  $p < 0,05$ ) après l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg/kg d'imipénem. On a expliqué cette réduction par une diminution du volume de sécrétion. La sécrétion acide totale et le volume de sécrétion recueillis entre 0 et 90 minutes n'ont pas différé de façon significative ( $p > 0,05$ ) des résultats obtenus lors d'une épreuve au placebo chez les mêmes animaux. L'imipénem n'a pas modifié la concentration acide. Chez les chiens, des doses orales de 10 ou de 20 mg/kg d'imipénem n'ont pas affecté la sécrétion acide basale.

**Cilastatine sodique** : Chez des rats à qui l'on avait ligaturé le pylore, l'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique (25 et 100 mg/kg) n'a pas modifié la sécrétion acide basale, le débit chlorhydrique, le pH et la sécrétion pepsique.

L'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique (25 et 100 mg/kg) à des souris mâles n'a pas affecté la motilité intestinale.

L'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique (10 mg/kg) n'a pas modifié de façon marquée l'excrétion urinaire du  $\text{Na}^+$ , du  $\text{K}^+$  ou du  $\text{Ca}^{++}$  chez des chiens beagle.

L'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique (10 mg/kg) à des chiens femelles n'a pas provoqué de changements significatifs au niveau de la réponse au térapeptide terminal de la gastrine. La sécrétion acide basale a été réduite, mais de façon non significative.

**Imipénem-cilastatine sodique** : Des doses de 25:25 et de 100:100 mg/kg d'imipénem/cilastatine sodique, administrées par voie intraveineuse à des rats à qui l'on avait ligaturé le pylore, n'ont pas affecté la sécrétion acide basale. Des doses de 25:25 et de 100:100 mg/kg d'imipénem/cilastatine sodique administrées par voie intraveineuse à des souris n'ont pas affecté la motilité intestinale.

#### Métabolisme et excrétion

L'évaluation en laboratoire de l'imipénem seul a révélé une faible élimination urinaire de l'antibiotique chez la souris (26 %), le lapin (51 %), le chien (8 %), le singe rhésus (41 %) et le

chimpanzé (13 %). Cette observation a été confirmée chez l'homme, subséquentement. On a remarqué que le métabolisme se faisait principalement au niveau du rein, agissant sur la portion sécrétée et la portion filtrée de l'antibiotique après sa clairance hors du sang.

La principale voie du métabolisme de l'imipénem est l'hydrolyse du cycle bêta-lactame par l'enzyme appelée déshydropeptidase-I située à la surface luminale (bordure en brosse) de l'épithélium du tube contourné proximal. L'enzyme entre en contact avec l'antibiotique à la fois dans le filtrat glomérulaire et durant le processus de sécrétion transcellulaire.

Cette faible biodisponibilité urinaire de l'imipénem est corrigée par l'administration concomitante de cilastatine sodique, un puissant inhibiteur de la déshydropeptidase-I.

La cilastatine sodique inhibe la déshydropeptidase-I de façon compétitive et facilement réversible. La cilastatine sodique n'a pas exercé d'activité inhibitrice sur quatre autres peptidases, des métallo-enzymes renfermant du zinc, y compris l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La cilastatine sodique est dépourvue d'activité antibactérienne en soi et n'a aucun effet sur l'activité antibactérienne de l'imipénem.

## Pharmacologie chez l'humain

### Pharmacocinétique

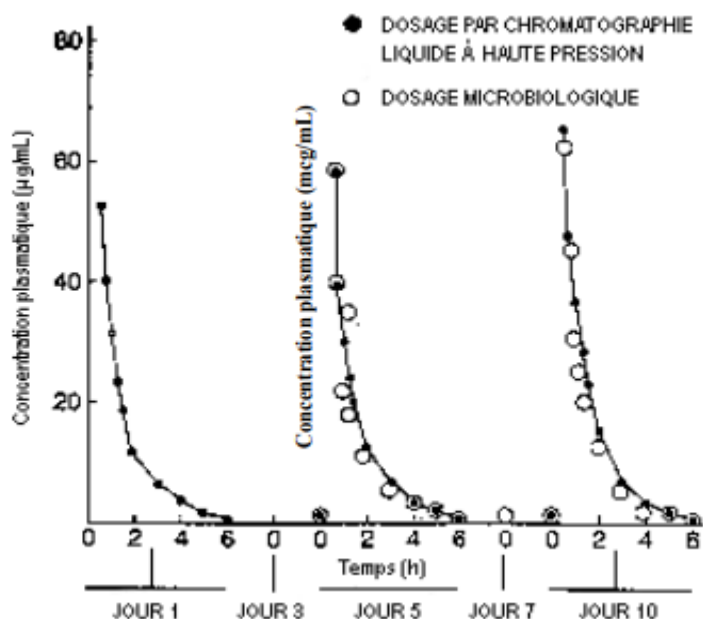
On a administré des doses uniques de 250:250 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection en perfusion intraveineuse durant 20 minutes à 4 hommes (âge moyen :  $31,5 \pm 0,6$  ans), de 500:500 mg à 20 hommes (âge moyen :  $26,8 \pm 4,1$  ans) et de 1 000:1 000 mg à 8 hommes (âge moyen :  $24,8 \pm 3,7$  ans). Les pics plasmatiques d'imipénem et de cilastatine ont été mesurés à la fin des 20 minutes de perfusion. On retrouve les résultats au tableau 5. Les taux plasmatiques de l'activité antibactérienne de l'imipénem sont proportionnels à la dose; ils sont inférieurs à 1 mcg/mL après 4 à 6 heures.

**TABLEAU 5: VALEURS EXTRÊMES DES PICS PLASMATIQUES D'IMPÉNEM ET DE CILASTATINE APRÈS UNE PERFUSION I.V. D'IMPÉNEM ET CILASTINE SODIQUE POUR INJECTION DURANT 20 MINUTES**

	250/250 mg	500/500 mg	1000/1000 mg
Imipénem ( $\mu\text{g/mL}$ )	12 – 20	21 - 58	41 - 83
Cilastatine ( $\mu\text{g/mL}$ )	21 – 26	21 - 55	56 - 88

Des doses de 1 000:1 000 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection ont été administrées par voie intraveineuse durant 30 minutes, toutes les 6 heures, pendant 10 jours, à un groupe de 6 hommes volontaires (âge moyen :  $28,2 \pm 5,0$  ans).

Les concentrations plasmatiques et urinaires moyennes d'imipénem sont présentées à la figure 1 et au tableau 6, respectivement.



**FIGURE 1**  
**PROFILS DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE L'IMIPÉNEM LORS DE L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V. DE 1 000:1 000 mg D'IMIPENEM ET CILASTATIN SODIQUE POUR INJECTION DURANT 30 MINUTES, TOUTES LES 6 HEURES (n = 6)**

**TABLEAU 6: CONCENTRATIONS URINAIRES MOYENNES D'IMIPÉNEM (mcg /mL ± É.T.) LORS DE L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V. DE 1 000:1 000 mg D'IMIPENEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION DURANT 30 MINUTES, TOUTES LES 6 HEURES**

	0 - 2 h	2 - 4 h	4 - 6 h
Jour 1	886,6 (±511,3)	562,8 (±269,3)	175,8 (±167,9)
Jour 5	1 026,1 (±503,9)	1 185,8 (±932,4)	156,1 (± 93,77)
Jour 10	1 389,5 (±616,4)	891,5 (±430,6)	159,9 (± 49,1)

Le tableau 7 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine après l'administration d'une dose de 1 000:1 000 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection.

**TABLEAU 7 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE LORS DE L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V. DE 1 000:1 000 mg D'IMIPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION DURANT 30 MINUTES (n = 6)**

Temps (jours)	Volume de Distribution (L)	Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, entre 0 et 6 h (mcg •h/mL)	Demi-vie plasmatique (min)*	Quantité récupérée dans l'urine en 6 h (mg)	Clairance rénale cumulative (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
<b>IMIPÉNEM</b>						
Jour 1	13,6 (±3,7)	73,3 (±10,4)	59,6	540,2 (±54,1)	126,5 (±29,9)	227,7 (±30,9)
Jour 5	11,4 (±3,8)	74,5 (±10,9)	61,3	651,8 (±148,1)	139,9 (±27,4)	227,8 (±36,1)
Jour 10	10,9 (±1,6)	79,7 (±7,1)	59,4	626,5 (±77,2)	131,3 (±21,0)	210,4 (±18,3)
<b>CILASTATINE</b>						
Jour 1	10,3 (±3,9)	82,1 (±19,3)	57,5	698,6 (±33,9)	142,7 (±33,6)	208,9 (±43,0)
Jour 5	9,5 (±1,4)	73,0 (±16,1)	50,7	ND	ND	236,5 (±44,9)
Jour 10	9,7 (±2,1)	77,4 (±15,1)	50,8	ND	ND	221,6 (±38,6)

\*Moyennes harmoniques

**Excrétion et métabolisme** : Administré seul, l'imipénem est métabolisé au niveau du rein par la déshydropeptidase-I, ce qui entraîne des concentrations relativement basses dans l'urine.

La cilastatine sodique est un inhibiteur spécifique de cette enzyme, qui prévient le métabolisme rénal de l'imipénem. Lors de l'administration concomitante d'imipénem et de cilastatine sodique, environ 70 % de la dose administrée se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine, en deçà de 10 heures. Après cette période, on ne décèle plus d'excrétion urinaire. On peut maintenir des concentrations urinaires d'imipénem dépassant 10 µg/mL pendant 8 heures en administrant une dose de 500 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection.

Le reste de la dose d'imipénem administrée se retrouve dans l'urine sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne. L'élimination de l'imipénem dans les fèces est presque nulle.

Environ 10 % de la dose administrée de cilastatine sodique se retrouvent sous forme de métabolite N-acétyl, lequel possède un pouvoir inhibiteur sur la déshydropeptidase comparable à celui de la molécule mère. L'activité de la déshydropeptidase-I au niveau du rein revient à la normale environ 8 à 12 heures après l'élimination de la cilastatine de la circulation sanguine.

On n'observe aucune accumulation d'imipénem et de cilastatine dans le plasma lorsque l'imipénem et cilastatine sodique pour injection est administré aux doses thérapeutiques à des patients dont la fonction rénale est normale.

**Liaison aux protéines sériques :** Chez l'homme, des concentrations sériques d'imipénem de 25 mg/L entraînent un taux de liaison aux protéines sériques de 20 %. La liaison aux protéines sériques de la cilastatine sodique est d'environ 35 %.

**Concentrations tissulaires :** Le tableau 8 présente les concentrations d'imipénem retrouvées à la fois dans le sérum et divers tissus et liquides organiques.

**TABLEAU 8 : CONCENTRATIONS D'IMPÉNEM DANS LES TISSUS HUMAINS APRÈS L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V.**

Tissu/liquide	Dose d'imipénem (mg)	Temps de prélèvement (min après la perfusion)	Nombre d'échantillons	Concentration	
				Tissu/liquide (mg/L ou mg/kg)	Sérum (mg/L)
Bile <sup>(1)</sup>	500	20	9	CONC. MAXIMALE	
		180		MOYENNE (VALEURS EXTRÊMES)	
	1 000	20	8	12,5 (5,25 – 20,3)	-
		180		>1 (0,46 – 2,73)	-
Céphalo-rachidien <sup>(2)</sup>	1 000	60	4	MOYENNE ± ÉCART	
		90		TYPE	
		120		2,0 (±1,3)	MOYENNE ± ÉCART
				1,5 (±0,1)	(n=4)
				2,7 (±2,3)	22,3 (±14,6)
					8,0 (± 1,6)
Salive <sup>(3)</sup>	1 000	15 - 60	10	MOYENNE (VALEURS EXTRÊMES)	
				MOYENNE ± ÉCART	
Expectorations <sup>(3)</sup>	1 000	15 - 120	7	0,38 (0,3 – 0,6)	TYPE**
Os <sup>(3)</sup>	1 000	30 - 120	10	4,4 (2,1 – 10,4)	34,9 (±4,0)
Drainage d'une plaie <sup>(3)</sup>	1 000	15 - 120	9	2,6 (0,4 – 5,4)	(n=32)
Liquide gastrique <sup>(3)</sup>	1 000	15 - 90	6	7,2 (1,7 – 22,6)	
Valvules cardiaques <sup>(4)</sup>	1 000	0 - 60	3	MOYENNE ± ERREUR	
				TYPE	
Graisses <sup>(4)</sup>	1 000	0 - 60	10	3,3 (±0,7)	47,2 (±4,7)
Muscle <sup>(4)</sup>				0,8 (±0,3)	(n=16)
				2,5 (±0,7)	
Myomètre <sup>(4)</sup>	500	60 - 120	5	2,5 (±0,3)	14,6 (±1,6)
Endomètre <sup>(4)</sup>	500	60 - 120	5	1,6 (±0,3)	(n=5)
Trompes de Fallope <sup>(4)</sup>	500	60 - 1205	2	1,4 (±0,1)	

\*\* 15 min après la perfusion

<sup>(1)</sup> Mayer, M., Tophoff, C. et Opperkuch, W., « Bile levels of imipenem following different dose regimens », Int J Clin Pharm Res, V(5), 1985, p. 325-329.

<sup>(2)</sup> Modal, J., Vittecoq, D., Decazes, J.M. et Meulemans, A., « Penetration of imipenem and cilastatin into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis », J Antimicrob Chemother, 16, 1985, p. 751-755.

- (3) MacGregor, R.R., Gibson, G.A. et Bland, J.A., « Imipenem pharmacokinetics and body fluid concentrations in patients receiving high-dose treatment of serious infections », *Antimicrob Agents Chemother*, 29(2), 1986, p. 188-192.
- (4) Kummel, A., Schlosser, V., Petersen, E. et Daschner, F.D., « Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in serum and tissue », *Eur J Clin Microbiol*, 4(6), 1985, p. 609-610.

## Facteurs influençant la pharmacocinétique

### Âge

**Enfants :** Le tableau 9 présente les résultats pharmacocinétiques de deux études au cours desquelles une dose unique d'imipénem-cilastatine sodique a été administrée à des enfants.

**TABLEAU 9 : VALEURS MOYENNES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION I.V., PENDANT 10 À 20 MINUTES, D'UNE DOSE UNIQUE D'IMIPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION (10:10 ou 25:25 mg/kg) À DES ENFANTS**

ÂGES EXTRÊMES (ans)	NOMBRE DE PATIENTS	[AIRE SOUS LA COURBE* (mcg •h/mL/mg)	CLAIRANCE PLASMATIQUE (mL/min/kg)	VOLUME DE DISTRIBUTION (L/kg)	T <sub>1/2</sub> <sup>+</sup> (min)	ÉLIMINATION URINAIRE (% DE LA DOSE)
2-12	20 <sup>†</sup>	0,20 / 0,29 (n=9)/(n=3)	5,33 / 4,20 (n=9)/(n=3)	0,25 / 0,17 (n=9)/(n=3)	55,8 / 36,5 (n=20)/(n=10)	61,0 / 79,0 (n=7)/(n=5)
2-9	9	0,18 / 0,20	5,40 / 4,90	0,22 / 0,15	53,7 / 37,9	41,0 / 66,0

\* L'aire sous la courbe est exprimée en mg de médicament administré.

+ Moyennes harmoniques.

† Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de patients à partir desquels les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués.

Le tableau 10 présente les résultats pharmacocinétiques obtenus lors de deux études au cours desquelles on a administré à des enfants des doses multiples d'imipénem et cilastatine sodique pour injection. Des doses d'imipénem et cilastatine sodique pour injection de 25:25 mg/kg ont été administrées toutes les 6 heures aux enfants de 3 mois à moins de 3 ans, et des doses de 15:15 mg/kg ont été administrées toutes les 6 heures aux enfants de 3 à 12 ans.

**TABLEAU 10 : VALEURS MOYENNES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMPÉNEM ET DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION DE DOSES MULTIPLES À DES ENFANTS**

NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	ÂGES EXTRÊMES (ans)	AIRE TOTALE SOUS LA COURBE <sup>xx</sup> (mcg •h/mL/mg) <sup>**</sup>	CLAIRANCE PLASMATIQUE (mL/min/kg) <sup>**</sup>	VOLUME DE DISTRIBUTION (L/kg) <sup>**</sup>	CLAIRANCE RÉNALE (mL/min)	T <sub>1/2</sub> + (min)	ÉLIMINATION URINAIRE ENTRE LES INTERVALLES POSOLOGIQUES (% DE LA DOSE)	
106 †	1 ≤ 3	0,18/ <sup>x</sup> (n=1)/-	6,9/ <sup>x</sup> (n=1)/-	0,23/ <sup>x</sup> (n=1)/-	59/ <sup>x</sup> (n=1)/-	67,9/ <sup>x</sup> (n=1)/-	63,5/78,6 (n=1)/(n=1)	
	3 ≤ 6	0,08/ <sup>x</sup> (n=1)/-	12,7/ <sup>x</sup> (n=1)/-	0,55/ <sup>x</sup> (n=1)/-	85/ <sup>x</sup> (n=1)/-	60,0/ <sup>x</sup> (n=2)/-	39,4/61,7 (n=1)/(n=1)	
	6 ≤ 9	0,10/ <sup>x</sup> (n=1)/-	6,4/ <sup>x</sup> (n=1)/-	0,33/ <sup>x</sup> (n=1)/-	100/ <sup>x</sup> (n=1)/-	54,7/ <sup>x</sup> (n=1)/-	57,0/71,3 (n=1)/(n=1)	
	9 ≤ 12	0,07/ <sup>x</sup> (n=3)/-	6,0/ <sup>x</sup> (n=3)/-	0,24/ <sup>x</sup> (n=3)/-	118 to 161/ <sup>x</sup> (n=3)/-	52,3/ <sup>x</sup> (n=3)/-	53,0/65,6 (n=4)/(n=4)	
178 †	≤ 1	0,42/0,34 (n=10)/(n=3)	5,1/5,3 (n=10)/(n=3)	0,30/0,19 (n=10)/(n=3)	20 to 47/ 37 to 64 (n=6)/(n=3)	58,0/59,0 (n=10)/(n=3)	≥44/ ≥67 <sup>xxx</sup> (n=6)/(n=5)	
	1 ≤ 3	0,40/0,41 (n=10)/(n=3)	3,8/4,0 (n=6)/(n=3)	0,14/0,11 (n=6)/(n=3)	32 to 51/ 54 to 57 (n=5)/(n=2)	52,0/41,0 (n=6)/(n=3)	≥77/ ≥73 <sup>xxx</sup> (n=5)/(n=4)	
	3 ≤ 6	0,19/0,24 (n=7)/(n=2)	5,2/5,4 (n=7)/(n=2)	4,7/ <sup>x</sup> (n=7)/-	0,22/0,13 (n=7)/(n=1)	48 to 99/44 (n=6)/(n=1)	48,0/23,0 (n=7)/(n=2)	≥73/ ≥51 <sup>xxx</sup> (n=6)/(n=5)
	6 ≤ 9	0,14/ <sup>x</sup> (n=7)/-	4,4/4,4 (n=4)/(n=2)	0,21/ <sup>x</sup> (n=7)/-	53 to 116/ <sup>x</sup> (n=4)/-	55,0/ <sup>x</sup> (n=7)/-	≥63/ ≥89 <sup>xxx</sup> (n=4)/(n=2)	
	9 ≤ 12	0,17/0,22 (n=4)/(n=2)		0,22/0,13 (n=4)/(n=2)	28 to 124/ 37 to 87 (n=2)/(n=2)	73,0/39,0 (n=4)/(n=2)	≥75/ ≥64 <sup>xxx</sup> (n=2)/(n=2)	

\*\* Moyennes géométriques

+ Moyennes harmoniques

† Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de patients à partir desquels les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués.

<sup>x</sup> Données insuffisantes

<sup>xx</sup> L'aire sous la courbe pour chaque intervalle posologique (0-6 h) est exprimée en mg de médicament administré.

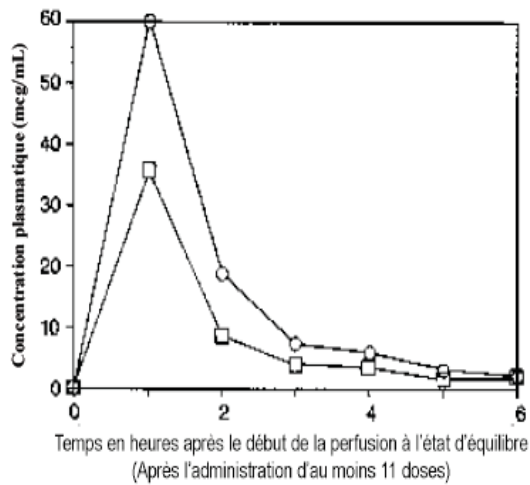
<sup>xxx</sup> Moyennes non fournies

Les profils de concentrations plasmatiques caractéristiques de l'impénem et de la cilastatine, après l'administration de doses de 15:15 et de 25:25 mg/kg, sont représentés à la figure 2. Dans ces études, les concentrations plasmatiques de cilastatine n'étaient plus décelables trois heures après l'administration. L'équilibre dynamique pour l'impénem et la cilastatine a été atteint avant la fin de la quatrième dose du Jour 1.

À cause des brèves demi-vies de l'impénem et de la cilastatine, on n'a observé aucune accumulation de ces substances lors de l'administration d'impénem et cilastatine sodique pour injection toutes les 6 heures. Les études menées auprès d'enfants ayant reçu une dose unique d'impénem et cilastatine pour injection, USP ont démontré que la distribution de l'impénem et de la cilastatine présentait beaucoup de similitudes avec celle observée chez les adultes, mis à part un taux d'élimination plus rapide pour la cilastatine.



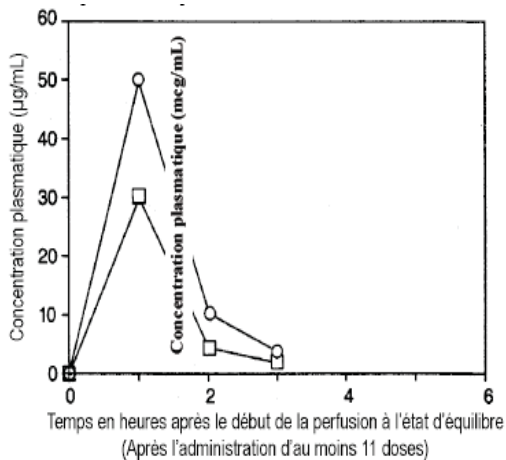
### Concentration plasmatique de l'imipénem



□ 15mg/kg = 12 Patients

○ 25mg/kg = 13 Patients

### Concentration plasmatique de la cilastatine



□ 15 mg/kg = 12 patients

○ 25 mg/kg = 13 patients

**FIGURE 2 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES CARACTÉRISTIQUES À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE CHEZ DES ENFANTS AYANT REÇU DE L'IMIPÉNEM-CILASTATINE SODIQUE TOUTES LES 6 HEURES**

**Personnes âgées :** On a administré 500:500 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection en perfusion intraveineuse dans 100 mL de solution physiologique durant 20 minutes à 4 femmes et 2 hommes, volontaires et en bonne santé, âgés de 65 à 75 ans (âge moyen de 68,8 ans) et qui présentaient une fonction rénale normale compte tenu de leur âge, c'est-à-dire une clairance de la créatinine égale à 84,3 ( $\pm$  13,0) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (1,41 [ $\pm$  0,2] mL/s/1,73 m<sup>2</sup>).

Le tableau 11 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine.

**TABLEAU 11 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES (DOSE UNIQUE DE 500:500 mg ADMINISTRÉE EN PERFUSION I.V. DURANT 20 MINUTES)**

PARAMÈTRE	IMIPÉNEM		CILASTATINE	
	MOYENNE (± ÉCART TYPE)	VALEURS EXTRÊMES	MOYENNE (± ÉCART TYPE)	VALEURS EXTRÊMES
Élimination urinaire totale (% de la dose)	58 ± 7	49 - 66	69 ± 11	49 - 80
Clairance rénale (mL/min)	79 ± 11	67 - 95	98 ± 26	64 - 133
Clairance plasmatique (mL/min)	132 ± 10	122 - 147	142 ± 22	117 - 171
Aire totale sous la courbe (µg.h/mL)	64 ± 5	57 - 68	60 ± 9,1	49 - 71
Demi-vie plasmatique (min)	90 +	84 - 102	66 +	54 - 96

+ Moyennes harmoniques

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les personnes âgées dont la fonction rénale est normale, en raison de de leur âge.

### **Insuffisance rénale**

On a administré 250:250 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection en une seule perfusion intraveineuse Durant 5 minutes, à 6 hommes volontaires en bonne santé et à 25 patients atteints à divers degrés d'insuffisance rénale.

Le tableau 12 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine, alors que les profils de concentrations plasmatiques sont présentés aux figures 3 et 4, respectivement.

**TABEAU 12 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMPÉNEM ET DE LA CILASTATINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE (DOSE UNIQUE DE 250:250 mg ADMINISTRÉE EN PERFUSION I.V. DURANT 5 MINUTES)**

GRUPE No.	Nombre de Patients	ÂGE MOYEN (ans)	CLAIRANCE DE LA CRÉATININE mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (mL/s/1,73 m <sup>2</sup> )	% DE LA DOSE ÉLIMINÉE DANS L'URINE	CLAIRANCE RÉNALE (mL/min)	CLAIRANCE PLASMATIQUE (mL/min)	AIRE SOUS LA COURBE <sup>x</sup> µg•h/mL	T <sup>1/2xx</sup> (min)
<b>IMPENEM</b>								
I	6	22,8	>100 (>1,7)	46,2	101,9	219,5	19,8	56
II	6	41,8	31-99 (0,52-1,65)	51,0 <sup>y</sup>	77,7 <sup>y</sup>	157,2	30,3	92
III	9	50,8	10-30 (0,17-0,50)	26,1 <sup>zz</sup>	24,2 <sup>zz</sup>	86,2	51,6	139
IV	2	32&67	<10 (<0,17)	11,3	8,5	69,3	60,6	160
V <sub>a</sub>	4	42,3	Hémodialyse <sup>†</sup>			184,0	23,1	74
V <sub>b</sub>	4	61,5	Hémodialyse <sup>††</sup>	3,4	1,8	59,1	73,1	181
<b>CILASTATIN</b>								
I	6	22,8	>100 (>1,7)	59,4	100,7	168,5	25,4	54
II	6	41,8	31-99 (0,52-1,65)	71,2 <sup>y</sup>	71,3 <sup>y</sup>	99,9	45,7	84
III	9	50,8	10-30 (0,17-0,50)	61,9 <sup>z</sup>	23,9 <sup>zz</sup>	38,4	135,3	198
IV	2	32&67	<10 (<0,17)	39,4	6,5	16,2	261,4	462
V <sub>a</sub>	4	42,3	Hémodialyse <sup>†</sup>			74,9	56,7	132
V <sub>b</sub>	4	61,5	Hémodialyse <sup>††</sup>	17,9	2,0	11,4	416,8	696

<sup>†</sup> Dose administrée durant l'hémodialyse

<sup>††</sup> Mesures prises entre les séances de dialyse

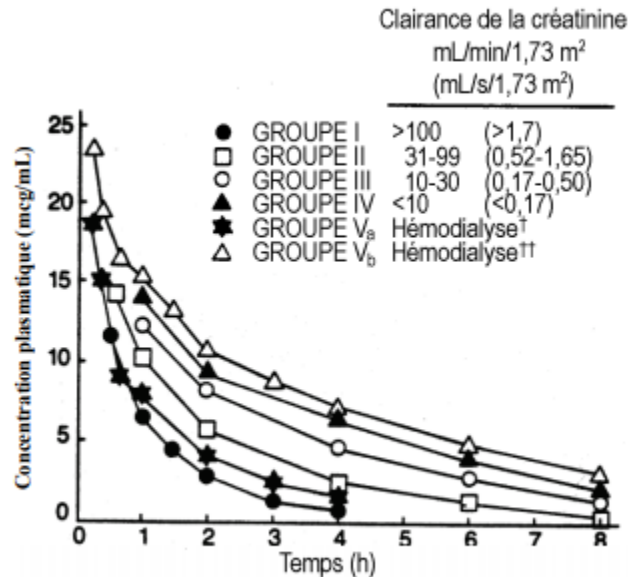
<sup>x</sup> Aire sous la courbe normalisée à une dose de 250 mg

<sup>xx</sup> Moyennes harmoniques

<sup>y</sup> n = 5

<sup>z</sup> n = 6

<sup>zz</sup> n = 8

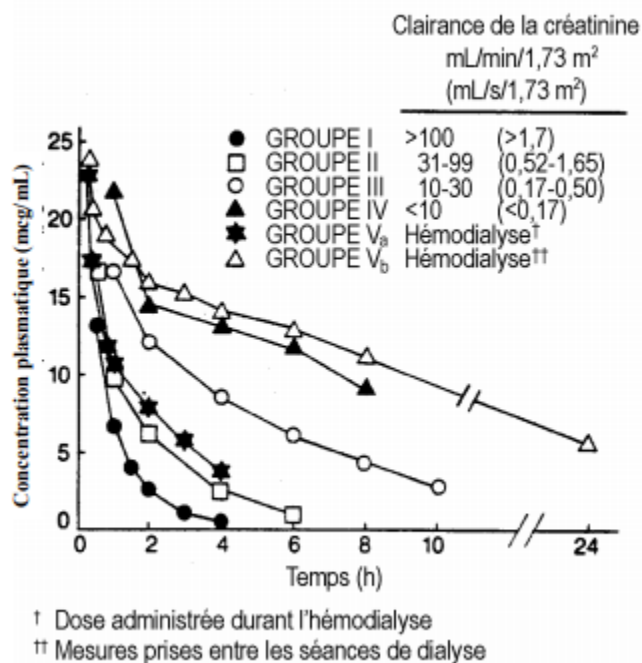


<sup>†</sup> Dose administrée durant l'hémodialyse

<sup>††</sup> Mesures prises entre les séances de dialyse

**FIGURE 3: CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE L'IMPÉNEM APRÈS L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE D'IMPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR**

**INJECTION (250:250 mg, I.V., DURANT 5 MINUTES) À DES SUJETS ATTEINTS À DIVERS DEGRÉS D'INSUFFISANCE RÉNALE**



**FIGURE 4 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE D'IMIPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION (250:250 mg, I.V., DURANT 5 MINUTES) À DES SUJETS ATTEINTS À DIVERS DEGRÉS D'INSUFFISANCE RÉNALE**

On a administré 500:500 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection en perfusion intraveineuse durant 20 minutes, toutes les 6 heures, pendant 3 à 10 jours, à 15 patients hospitalisés (âges extrêmes : 39 à 72 ans) pour qui un diagnostic d'infection urinaire était déjà établi ou fort probable.

Le tableau 13 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine.

L'administration répétée d'imipénem et cilastatine pour injection, USP par rapport à l'administration d'une dose unique de médicament, n'a pas modifié la distribution de l'imipénem et de la cilastatine; l'état d'équilibre est survenu à la fin de la première journée d'administration.

**TABLEAU 13 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION DE 500:500 mg D'IMIPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION EN PERFUSION I.V. DURANT 20 MINUTES, TOUTES LES 6 HEURES**

GRUPE	DOSE	ÉLIMINATION URINAIRE 0-6 h (mg)	CLAIRANCE RÉNALE (mL/min)	CLAIRANCE PLASMATIQUE (mL/min)	AIRE SOUS LA COURBE 0 à 6 H (µg.h/mL)	T <sub>1/2</sub> <sup>x</sup>
<b>IMIPÉNEM</b>						
I <sup>a</sup>	I <sup>re</sup>	250,1 (±45,5) n=9	105,1 (±39,0) n=9	201,2 (± 63,8) n = 9	42,9 (± 10,7) n = 9	80 n = 9
	N <sup>c</sup>	287,0 (± 100,7) n=8	128,3 (±69,1) n=8	222,5 (± 46,8) n = 8	39,1 (± 8,9) n = 8	72 n = 9
II <sup>b</sup>	I <sup>re</sup>	183,5 (±39,8) n=4	69,3 (±14,0) n=4	167,0 (± 50,9) n = 5	50,7 (± 16,8) n = 5	98 n = 5
	N <sup>c</sup>	231,5 (±40,3) n=4	87,8 (±26,2) n=4	175,7 (± 49,5) n = 5	51,0 (± 15,9) n = 5	100 n = 5
<b>CILASTATINE</b>						
I <sup>a</sup>	I <sup>re</sup>	342,1 (± 70,6) n = 3	122,5 (± 22,7) n = 3	214,7 (± 59,3) n = 9	40,9 (± 11,8) n = 9	57 n = 9
	N <sup>c</sup>	258,7 (± 73,6) n = 3	100,8 (± 26,2) n = 3	222,6 (± 60,2) n = 8	39,9 (± 10,9) n = 8	55 n = 9
II <sup>b</sup>	I <sup>re</sup>	204,6 n = 1	50,3 n = 1	148,6 (± 60,4) n = 6	59,6 (± 23,9) n = 6	92 n = 6
	N <sup>c</sup>	224,9 (± 59,6) n = 2	71,8 (± 26,6) n = 2	158,8 (± 60,8) n = 6	60,7 (± 27,1) n = 6	86 n = 6

<sup>a</sup> Groupe I = taux de filtration glomérulaire ≥ 100 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (1,667 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>), et N ≥ 16 doses

<sup>b</sup> Groupe II = taux de filtration glomérulaire ≤ 100 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (1,667 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>) mais ≥ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,834 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>), et N ≥ 15 doses

<sup>x</sup> Moyennes harmoniques

On a administré 9 doses de 500:500 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection en perfusion intraveineuse Durant 20 minutes, toutes les 12 heures, à 6 patients hospitalisés (4 femmes, 2 hommes, âge moyen de 52,3 ans) dont le taux de filtration glomérulaire était inférieur à 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,25 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>), mais qui ne nécessitaient pas d'hémodialyse.

Les valeurs approximatives des paramètres pharmacocinétiques sont présentées au tableau 14.

**TABLEAU 14 : VALEURS APPROXIMATIVES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE GRAVE**

	DOSE ADMINISTRÉE	IMIPÉNEM MOYENNE	CILASTATINE MOYENNE
Élimination urinaire (% de la dose administrée)	1	15,2	38,0
	9	13,8 (1,2)	46,7 <sup>x</sup> (6,5)
Clairance rénale (mL/min)	1	7,8	10,4
	9	7,1 <sup>x</sup> (0,6)	9,1 (1,6)

	DOSE ADMINISTRÉE	IMIPÉNEM MOYENNE	CILASTATINE MOYENNE
Clairance plasmatique (mL/min)	1	51	21
	9	54 <sup>xxx</sup> (1,2)	19 (1,9)
Aire sous la courbe après 12 heures (mcg hr/mL)	1	158	313
	9	159 (4,3)	431 <sup>xxx</sup> (33)
Demi-vie plasmatique <sup>a</sup> (h)	1	2,9	5,7
	9	2,6 <sup>xx</sup>	5,5

<sup>x</sup> Différent de la dose 1,  $0,05 < p \leq 0,10$

<sup>xx</sup> Différent de la dose 1,  $0,01 < p \leq 0,05$

<sup>xxx</sup> Différent de la dose 1,  $p \leq 0,01$

<sup>a</sup> Données transformées en moyennes inverses (harmoniques)

Les nombres entre parenthèses indiquent l'écart type.

### Probénécide

On a administré 500:500 mg d'imipénem et cilastatine sodique pour injection, avec et sans probénécide (1 g par voie orale dix heures et une heure avant le traitement), à 12 hommes volontaires (âge moyen : 29,5 ans; âges extrêmes : 23 à 37 ans). Le tableau 15 présente l'élimination urinaire et les données pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine.

**TABLEAU 15 : EFFETS DU PROBÉNÉCIDE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE ET L'ÉLIMINATION URINAIRE DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION D'IMIPÉNEMCILASTATINE SODIQUE (500:500 mg)**

	IMIPÉNEM/ CILASTATINE SODIQUE	IMIPÉNEM/CILASTATINE SODIQUE ET PROBÉNÉCIDE
<b>Imipénem</b>		
Clairance plasmatique (mL/min)	185 ( $\pm$ 32) <sup>x</sup>	159 ( $\pm$ 24)
Aire sous la courbe ((mcg.h/mL)	46 ( $\pm$ 7)	53 ( $\pm$ 8)
Demi-vie plasmatique (min) <sup>xx</sup>	58	66
Élimination urinaire (% de la dose)	66 ( $\pm$ 3)	55 ( $\pm$ 6)
Clairance rénale (mL/min)	125 ( $\pm$ 20)	88 ( $\pm$ 17)
<b>Cilastatine</b>		
Clairance plasmatique (mL/min)	218 ( $\pm$ 39)	89 ( $\pm$ 10)
Aire sous la courbe ((mcg.h/mL)	39 ( $\pm$ 7)	95 ( $\pm$ 11)
Demi-vie plasmatique (min) <sup>xx</sup>	48	102
Élimination urinaire (% de la dose)	75 ( $\pm$ 6)	75 ( $\pm$ 8)
Clairance rénale (mL/min)	173 ( $\pm$ 31)	70 ( $\pm$ 9)

<sup>x</sup> Moyenne ( $\pm$  Écart type)

<sup>xx</sup> Moyennes harmoniques

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

DL <sub>50</sub>		
	RAT	MOUSE
Imipénem i.v.	>2000 mg/kg	≈ 1 500mg/kg
Cilastatine sodique i.v.	≈ 5000 mg/kg	≈8 709mg/kg
Imipénem et cilastatine sodique pour injection i.v.	≈ 1000 mg/kg	≈1 100mg/kg

### Toxicité subaiguë et chronique

**Imipénem :** Le tableau 16 présente les principales études ayant servi à mesurer la toxicité, subaiguë et chronique, du produit.

Les études menées chez les animaux ont démontré que la toxicité de l'imipénem seul se limitait au rein. De la néphrotoxicité (caractérisée par une nécrose du tube contourné proximal) a été observée chez des lapins et des singes recevant de fortes doses d'imipénem (150 mg/kg, i.v. et 180 mg/kg, i.v., respectivement); le lapin est plus sensible que le singe à l'effet néphrotoxique de l'imipénem. On n'a observé aucune réaction défavorable après l'administration, Durant 6 mois, d'imipénem à des rats (25 mâles et 25 femelles par dose) recevant des doses pouvant atteindre 180 mg/kg/jour ou à des singes (5 mâles et 5 femelles par dose) recevant des doses pouvant atteindre 120 mg/kg/jour.

**TABLEAU 16 : PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE D'IMIPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION<sup>1</sup>**

<b>Durée</b>	<b>Espèces, nombre/sexe/ groupe</b>	<b>Posologie (mg/kg/jour)</b>	<b>Posologie sans réaction défavorable (mg/kg/jour)</b>	<b>Principales réactions défavorables</b>
<b>Études avec l'imipénem seul</b>				
5 semaines, IV	Rat 15	20, 60, 180	180	Aucune réaction défavorable observée.
5 semaines, IV	Singe 3M, 3F	20, 60, 180	60	1 sur 6, mort avec une nécrose tubulaire à la dose de 180; une autre mort de cause inconnue à la dose de 180, reliée possiblement à l'injection d'une solution fortement concentrée en médicament à cause de la posologie exigée.
6 mois IV (avec une autopsie à 3 mois)	Rat 25 (10 pour l'autopsie)	20, 60, 180	180	Gain de poids supérieur chez les males recevant des doses de 60 et 180, aucune réaction défavorable observée.
6 mois IV S.C. (avec une autopsie à 3 mois)	Singe 5 (2 pour l'autopsie)	30, 60 IV 120 S.C	120	Aucune réaction défavorable généralisée n'a été observée.
<b>Études avec la cilastatine seule</b>				
5 semaines, IV	Rat, 15	20, 100, 500	500	Aucune réaction défavorable observée.
5 semaines, S.C.	Rat, 15	500, 1250, 3125	500	Vacuolisation tubulaire rénale aux doses de 1 250 et 3 125.
5 semaines, IV	Singe, 3	20, 100, 500	500	Aucune réaction défavorable reliée au médicament.
14 semaines, IV	Rat, 15	20, 100, 500	500	Aucun changement relié au traitement.

<sup>1</sup> Bien que plusieurs autres études aient été menées sur le sujet, cette liste présente les principales études qui ont servi à évaluer l'innocuité de ce médicament.



**TABLEAU 16 : PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE D'IMIPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION(suite)**

<b>Durée</b>	<b>Espèces, nombre/sexe/groupe</b>	<b>Posologie (mg/kg/jour)</b>	<b>Posologie sans réaction défavorable (mg/kg/jour)</b>	<b>Principales réactions défavorables</b>
<b>Études avec l'imipénem et cilastatine sodique en association (imipénem et cilastatine sodique pour injection)</b>				
5 semaines, I.V., S.C.	Rat, 15	20/20, 80/80 I.V. 320/320 S.C	320/320	Aucune réaction défavorable reliée au médicament.
5 semaines, I.V., S.C.	Singe, 3	20/20, 60/60 I.V. 180/180 S.C	180/180	Aucun changement relié au traitement.
14 semaines, I.V., S.C.	Rat, 15	20/20, 80/80, 320/320	320/320	Aucun changement relié au traitement.
14 semaines, S.C.	Singe, nourrisson, 3	20/20, 60/60, 180/180	180/180	Aucune réaction défavorable reliée au médicament.
10 semaines, S.C.	Singe, nouveau-né 5M, 3F	180/180	180/180	Aucune réaction défavorable reliée au médicament.
6 mois, I.V., S.C.	Rat, 30	20/20, 80/80 I.V. 320/320 S.C	320/320	Aucune réaction défavorable observée.
6 mois, I.V., S.C.	Singe, 4	20/20, 60/60 I.V., 180/180 S.C	180/180	Aucune réaction défavorable observée.

**Cilastatine sodique** : On n'a observé aucune réaction défavorable après l'administration, par voie intraveineuse, de cilastatine sodique à des rats (15 mâles et 15 femelles par dose) recevant durant 14 semaines des doses pouvant atteindre 500 mg/kg, ou à des singes (3 mâles et 3 femelles par dose) recevant durant 5 semaines des doses pouvant atteindre 500 mg/kg. On a observé une très légère ou une légère dégénérescence du tube contourné proximal après l'administration, par voie sous-cutanée, de cilastatine sodique à des rats (15 mâles et 15 femelles par dose) recevant des doses de 1 250 ou de 3 125 mg/kg/jour. Après 5 semaines de traitement à ces posologies, on n'a observé aucune nécrose tubulaire, ni aucun changement dans les autres tissus. La fonction rénale est demeurée normale.

**Imipénem-cilastatine sodique** : L'administration concomitante de cilastatine sodique et d'imipénem dans la proportion de 1:1 a permis d'éviter les effets néphrotoxiques de l'imipénem chez le lapin et le singe, même avec des doses de 360 mg/kg/jour et de 180 mg/kg/jour, respectivement. À ces posologies, on observe de la néphrotoxicité lorsque l'imipénem est administré sans cilastatine. Cet effet protecteur de la cilastatine a été observé chez les singes à qui l'on avait administré conjointement, durant 6 mois, de l'imipénem et de la cilastatine.

Des études sur les lapins ont démontré que la cilastatine sodique prévient les effets néphrotoxiques de l'imipénem en bloquant son entrée dans les cellules tubulaires; cette action est apparemment distincte de l'inhibition obtenue à la suite de l'administration de déshydropeptidase-I.

#### Études sur la reproduction

Le tableau 17 dresse la liste des principales études ayant servi à mesurer l'effet de l'imipénem et de la cilastatine sodique, administrés seuls ou conjointement, sur la reproduction et le développement fœtal.

#### Fertilité

On a évalué l'effet de l'imipénem-cilastatine sodique sur la fertilité de rats mâles et femelles à qui l'on avait administré des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 320:320 mg/kg/jour. Les mâles avaient reçu le médicament pendant les 12 semaines précédant la période d'accouplement et jusqu'à la fin de celle-ci. Les femelles avaient reçu le médicament pendant les 15 jours précédant la période d'accouplement, durant celle-ci et jusqu'au 19<sup>e</sup> jour de la gestation.

Le seul effet de l'imipénem-cilastatine sodique observé dans ces études a été une très légère toxicité, bien que statistiquement significative, sur l'embryon et le fœtus, qui s'est traduite par une augmentation du taux de résorption dans les groupes qui avaient reçu 80:80 et 320:320 mg/kg/jour, et par une diminution du nombre de fœtus vivants par femelle gravide chez ceux qui avaient reçu 20:20 et 80:80 mg/kg/jour. Aucune diminution dans le nombre de fœtus vivants par femelle gravide n'a été observée à la posologie la plus élevée, et le nombre de ratons vivants par femelle gravide, le premier jour du post-partum, était comparable à celui du groupe témoin à toutes les posologies. La fréquence d'ossification incomplète des sternèbres a augmenté légèrement dans le groupe qui avait reçu 320:320 mg/kg/jour, comparativement au groupe témoin. Bien que ces effets soient à peine perceptibles et de faible amplitude, ils laissent supposer que, chez le rat, l'imipénem-cilastatine sodique aurait, à doses élevées, un léger effet embryotoxique.

**TABLEAU 17 : PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA TOXICITÉ D'IMIPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION<sup>1</sup>**

Genre d'étude	Espèces, nombre/sexe/groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Principaux effets
<b>Études avec l'imipénem seul</b>			
Effets tératogènes, I.V.	Rat, 23	100, 300, 900	Aucun signe de malformations fœtales; aucun effet sur la croissance et le comportement après la naissance.
Effets tératogènes, I.V.	Lapin, 20	10, 30, 60	Aucun effet tératogène.
<b>Études avec la cilastatine sodique seule</b>			
Effets tératogènes, I.V., S.C	Rat, 25	40, 200, 1 000	Aucun effet tératogène.
Effets tératogènes, I.V., S.C	Lapin, 10	30, 100, 300	Aucun effet tératogène.
<b>Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique administrés conjointement (imipénem et cilastatine sodique pour injection)</b>			
Fertilité, IV/S.C (sans examen après le sevrage)	Rat : 15 male, 30 femelles	20:20, 80:80, 320:320	Aucun signe d'effet défavorable sur la fertilité (légère diminution du poids du fœtus vivant à la dose de 320:320).
Effets tératogènes, IV	Souris, 25	20:20, 80:80 320:320	Aucun effet tératogène.
Effets tératogènes, IV/S.C. (avec examen postnatal)	Rat, 35	20:20, 80:80 320:320	Aucun effet tératogène, aucun effet défavorable sur la croissance et le comportement après la naissance.
Fin de gestation et allaitement, IV/S.C.	Rat, 20	20:20, 80:80 320:320	Aucun effet défavorable observé.
Effets tératogènes, IV/S.C.	Macaque, 11 (I.V.), 14 (S.C.)	I.V. : 40:40, S.C. : 160:160	Vomissements, perte de poids, décès, avortements aux 2 posologies; l'examen histologique n'a pas mis en évidence la cause des décès. Aucun signe d'effet tératogène.
Effets tératogènes, perfusion	Macaque, 45 (total)	100:100	Administration quotidienne en perfusion, à raison de 3 mg/mL, pendant des périodes de 10 jours (jours 21 à 30, 31 à 40 et 41 à 50). Aucune relation apparente entre la toxicité provoquée par le médicament (vomissements) et l'embryotoxicité.

<sup>1</sup> Bien que plusieurs autres études aient été menées pour évaluer divers aspects de la reproduction, cette liste présente les études qui ont servi à évaluer l'innocuité d'imipénem et cilastatine sodique pour injection.

### Tératologie

Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez des rats ou des lapins qui avaient reçu de l'imipénem et de la cilastatine sodique, administrés seuls ou conjointement. Chez le rat, l'imipénem seul a été administré à des posologies pouvant atteindre 900 mg/kg/jour, la cilastatine sodique seule, à des posologies pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour et l'association d'imipénem et de cilastatine sodique, à des posologies pouvant atteindre 320:320 mg/kg/jour.

L'intolérance caractéristique des lapins aux céphalosporines s'est manifestée au cours d'une étude où l'on avait administré, à des animaux de cette espèce, de l'imipénem seul à une posologie pouvant atteindre 60 mg/kg/jour. On a constaté des signes de toxicité chez la mère, le fœtus et l'embryon à cette posologie. Les effets toxiques observés sur le fœtus et l'embryon seraient dus à la toxicité excessive chez la mère observée au cours de ces études. Même en présence de ces effets toxiques, aucun effet tératogène n'a été observé. L'administration de cilastatine sodique seule à des lapins, à des doses pouvant atteindre 300 mg/kg/jour, n'a pas non plus entraîné d'effet tératogène.

**Singes :** Lors d'une étude de détermination des doses, on a administré chaque jour, durant 30 jours, de l'imipénem-cilastatine sodique, par injection intraveineuse rapide, à des macaques femelles non gravides à raison de 20:20, 60:60 et 120:120 mg/kg/jour (4 femelles par groupe) dans le but d'établir les régimes posologiques pour les études subséquentes. Un autre groupe de 4 femelles non gravides a reçu également, durant 30 jours, 180:180 mg/kg/jour de médicament par voie sous-cutanée alors qu'un groupe témoin de 4 singes recevait par voie intraveineuse du chlorure de sodium à 0,9 %. Dans les groupes qui avaient reçu 60:60 et 120:120 mg/kg/jour, des vomissements et de la diarrhée sont survenus chez quelques singes une ou deux fois durant le traitement. Trois animaux qui avaient reçu par voie sous-cutanée 180:180 mg/kg/jour de médicament ont présenté des diarrhées épisodiques durant le traitement.

Lors d'une étude, des macaques gravides ont reçu, par injection intraveineuse rapide, des doses de 40:40 mg/kg/jour et, par injection sous-cutanée, des doses de 160:160 mg/kg/jour, du 20<sup>e</sup> au 50<sup>e</sup> jour de la gestation (11 et 14 singes par groupe, respectivement). Un groupe témoin de 14 guenons gravides ont reçu, par voie intraveineuse, un soluté de chlorure de sodium à 0,9 %. Les deux régimes posologiques d'imipénem-cilastatine sodique se sont révélés toxiques pour la mère et ont entraîné des décès, une diminution de l'appétit, une perte de poids, de la diarrhée et des vomissements. Dans ces deux groupes, 7 guenons sur 11 et 5 guenons sur 14 ont respectivement perdu leur embryon. On considère ces résultats comme une preuve évidente de la toxicité de ces régimes posologiques pour la mère. Il n'y a eu aucun signe d'effet tératogène chez les fœtus survivants.

Dans une étude visant à déterminer la distribution et le métabolisme de l'imipénem-cilastatine sodique chez des macaques, gravides et non gravides (4 ou 5 guenons par groupe), on a administré chaque jour durant 10 jours, 100:100 mg/kg de médicament en injection intraveineuse rapide, la première et la dernière dose contenant de l'imipénem radioactif. Les résultats obtenus laissent croire que le métabolisme ou la distribution ne sont pas la cause directe de la sensibilité accrue des guenons gravides à la toxicité produite par l'imipénem-cilastatine sodique.

Lors d'une étude sur des macaques, on a administré de l'imipénem-cilastatine sodique (100:100 mg/kg/jour) en perfusion lente, à des groupes de 10 guenons gravides, durant 3 périodes consécutives de 10 jours (jours 21 à 30, 31 à 40 et 41 à 50). On a administré l'excipient, de la même façon, à trois groupes de 5 guenons gravides. La gravidité a été confirmée par des tests de gonadotrophine chorionique de macaque et la poursuite de la gestation a été vérifiée par des échographies périodiques. Avant la parturition, les fœtus ont été extraits par césarienne et examinés pour déceler toute malformation. Malgré l'absence de malformations externes, viscérales et squelettiques des fœtus, on a constaté une augmentation dans la fréquence des mortalités embryonnaires et fœtales chez les guenons qui avaient reçu le médicament (7 sur 30, 23 %), comparativement aux groupes témoins (0 sur 15, 0 %). Chez 4 des 7 guenons qui ont perdu leurs embryons ou leurs fœtus, des signes de toxicité avaient été observés chez la mère (vomissements ou nausées, ou les deux, pendant ou après le traitement).

### **Gestation et développement post-natal**

L'effet de l'imipénem/cilastatine sodique durant la gestation et la période post-natale a été étudié chez des rates ayant reçu des doses pouvant atteindre 320:320 mg/kg/jour. L'imipénem/ cilastatine sodique n'a pas influencé la croissance ou la survie de la descendance.

### **Génotoxicité**

Aucun signe de génotoxicité d'origine médicamenteuse n'a été observé lors des tests effectués avec l'imipénem ou la cilastatine sodique. La liste de ces tests figure au tableau 18.

**TABLEAU 18: PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA GÉNOTOXICITÉ D'IMPÉNEM ET CILASTATINE SODIQUE POUR INJECTION**

Genre d'étude	Espèces, nombre/sex/groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Principaux effets
<b>Études avec l'imipénem seul</b>			
Effets mutagènes	Cellules V-79	Concentration finale de 3, 10, 20, 36mM dans le milieu de culture	Aucun signe d'activité mutagène.
<b>Études avec la cilastatine sodique seule</b>			
Effets mutagènes	Mutagenèse microbienne ( <i>S.typhimurium</i> )	Avec et sans S-9**, 30,100, 300, 1 000, 2 000µg/boîte de Petri	Aucune réaction.
<b>Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique administrés conjointement (Impénem et cilastatine sodique pour injection)</b>			
Effets mutagènes	Cellules V-79	Avec S-9: 1, 3, 4, 5, 7, 9, 11 mM Sans S-9: 3, 5, 10, 15 mM	Aucun signe d'activité mutagène.
Effets mutagènes	Synthèse spontanée de l'AND, hépatocytes de rat	Concentration finale de 3, 10, 14, 22 mM dans le milieu de culture	Aucune augmentation dans les noyaux marqués.
Effets mutagènes	Cytogénétique <i>in vivo</i> , moelle osseuse de souris	59, 197, 590 mg/kg	Aucune aberration chromosomique n'a été remarquée.
Effets mutagènes	Cytogénétique <i>in vitro</i> (détermination des doses)	Avec et sans S-9 : 0,2; 0,67; 2,0; 6,7; 20 mM et 2,0; 6,7; 20,0; 67 µm	Fréquence plus élevée d'échanges entre les chromatides sœur; l'étude a été reprise et des tests d'échanges <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> entre les chromatides sœurs ont été effectués (voir l'étude mentionnée ci-après)
Effets mutagènes	Recherche <i>in vitro</i> d'aberrations chromosomiques	Avec S-9 : 8,5; 6,4; 4,2; 2,1; 1,1 mM; sans S-9 : 21,2; 1,2; 17,0; 12,7; 8,5; 4,2 mM	Aucune réaction.
** Activation de la réaction à l'aide d'extraits enzymatiques (microsomes) de foie de rats			

## RÉFÉRENCES

1. **PRIMAXIN®** Product Monograph (**Merck Canada Inc.**). Date de revision : le 10 juin 2020.  
Submission Control No: 229835.

## LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

#### **PrImipénem et cilastatine pour injection, USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Imipénem et cilastatine pour injection, USP et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tous les aspects concernant ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Imipénem et cilastatine pour injection, USP.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- **Des réactions d'hypersensibilité graves ayant dans certains cas entraîné la mort sont survenues chez des patients traités avec des médicaments comme Imipénem et cilastatine pour injection, USP et pourraient également survenir avec Imipénem et cilastatine pour injection, USP.**
- **Avant de commencer le traitement avec Imipénem et cilastatine pour injection, USP, informez votre médecin de toutes réactions allergiques que vous avez eues à un autre antibiotique ou à un autre médicament.**
- **Vous devez arrêter de prendre le médicament et consulter immédiatement votre médecin dès l'apparition d'une réaction allergique à Imipénem et cilastatine pour injection, USP. Voir le tableau ci-dessous intitulé Effets secondaires graves et mesures à prendre.**

#### **Pourquoi Imipénem et cilastatine pour injection, USP est-il utilisé?**

Votre médecin vous a prescrit Imipénem et cilastatine pour injection, USP pour le traitement de l'une des infections suivantes :

- Infections des poumons
- Infections urinaires
- Infections de la région abdominale
- Infections du système reproducteur de la femme
- Infections du sang
- Infection du cœur appelée endocardite et causée par une bactérie appelée *Staphylococcus aureus*
- Infections des os et des articulations
- Infections de la peau

Les antibactériens tels que Imipénem et cilastatine pour injection, USP doivent être utilisés seulement pour traiter les infections bactériennes. Ils ne permettent pas de traiter les infections virales. Bien qu'il soit fréquent de se sentir mieux au début du traitement, Imipénem et cilastatine pour injection, USP doit être pris exactement comme prescrit. L'utilisation inappropriée ou excessive de Imipénem et cilastatine pour injection, USP pourrait entraîner la prolifération de bactéries (dites résistantes) qui ne pourront pas être éliminées par Imipénem et cilastatine pour



injection, USP Cela signifie que tout traitement ultérieur avec Imipénem et cilastatine pour injection, USP risque d'être inefficace pour vous.

### **Comment Imipénem et cilastatine pour injection, USP agit-il?**

Imipénem et cilastatine pour injection, USP est un antibiotique. Il est utilisé pour détruire une grande variété de bactéries qui causent des infections.

### **Quels sont les ingrédients de Imipénem et cilastatine pour injection, USP?**

Ingrédients médicinaux : imipénem et cilastatine sodique.

Ingrédient non médicinal : bicarbonate de sodium.

### **Imipénem et cilastatine pour injection, USP est offert sous les formes posologiques qui suivent:**

L'imipénem et cilastatine pour injection, USP est présenté sous forme de poudre stérile dans des fioles renfermant un mélange d'imipénem anhydre et de cilastatine sodique et contenant du bicarbonate de sodium comme tampon:

Fioles renfermant l'équivalent de 250 mg d'imipénem et l'équivalent de 250 mg de cilastatine.

Fioles renfermant l'équivalent de 500 mg d'imipénem et l'équivalent de 500 mg de cilastatine.

### **Ne prenez pas Imipénem et cilastatine pour injection, USP si vous ou votre enfant :**

- êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients (voir **Quels sont les ingrédients de Imipénem et cilastatine pour injection, USP?**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez Imipénem et cilastatine pour injection, USP, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant présentez, notamment :**

- allergies à des médicaments, y compris les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines tels que les pénicillines et les céphalosporines et tout autre antibiotique
- colite ou toute autre maladie gastro-intestinale (maladie touchant l'estomac ou l'intestin)
- troubles du système nerveux central, quels qu'ils soient (tremblements localisés, lésions au cerveau, convulsions, etc.)
- troubles rénaux ou urinaires

### **Autres mises en garde à connaître**

#### *Femmes enceintes ou qui allaitent*

#### Grossesse

Imipénem et cilastatine pour injection, USP n'est généralement pas recommandée chez les femmes enceintes. Si vous pensez être enceinte ou prévoyez le devenir, vous devez en informer votre médecin.

## Allaitement

Imipénem et cilastatine pour injection, USP est sécrété dans le lait maternel. Comme l'absorption du produit présent dans le lait maternel peut nuire à l'enfant allaité, les femmes qui reçoivent Imipénem et cilastatine pour injection, USP ne doivent pas allaiter. Si vous avez l'intention d'allaiter votre enfant, informez-en votre médecin.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Imipénem et cilastatine pour injection, USP:**

- Le ganciclovir, un médicament utilisé pour traiter certaines infections virales.
- L'acide valproïque, un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie, le trouble bipolaire, la migraine ou la schizophrénie.

Votre médecin déterminera si vous devriez utiliser Imipénem et cilastatine pour injection, USP en association avec ces médicaments.

**Comment prendre Imipénem et cilastatine pour injection, USP:**

Imipénem et cilastatine pour injection, USP est administré par injection dans une veine (injection intraveineuse). Imipénem et cilastatine pour injection, USP ne doit pas être pris par voie orale.

**Dose habituelle :**

Imipénem et cilastatine pour injection, USP vous sera administré par un médecin ou un autre professionnel de la santé, qui déterminera la méthode et la dose les plus appropriées. Le nombre d'injections, le type d'injection et la dose administrée à chaque injection que vous devrez recevoir dépendront de votre état et de la gravité de votre infection.

Il est très important que vous poursuiviez votre traitement avec Imipénem et cilastatine pour injection, USP pendant toute la durée prescrite par votre médecin.

Votre médecin vous avisera lorsque vous pourrez cesser votre traitement avec Imipénem et cilastatine pour injection, USP.

**Dose excessive:**

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de Imipénem et cilastatine pour injection, USP, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.
--

**Dose oubliée :**

Le calendrier des injections sera établi par votre médecin, qui surveillera votre réponse au traitement et votre état afin de déterminer le traitement dont vous avez besoin. Cependant, si vous croyez avoir omis une dose de Imipénem et cilastatine pour injection, USP, communiquez immédiatement avec votre médecin ou un autre professionnel de la santé.

## Quels sont les effets secondaires possibles du traitement avec Imipénem et cilastatine pour injection, USP?

En prenant Imipénem et cilastatine pour injection, USP, vous ou votre enfant pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires fréquents de Imipénem et cilastatine pour injection, USP :

- nausées
- vomissements
- rougeur et sensibilité au point d'injection ou le long d'un vaisseau sanguin situé à proximité

Effets secondaires peu fréquents de Imipénem et cilastatine pour injection, USP :

- urticaire
- éruption cutanée
- démangeaisons cutanées
- fièvre
- étourdissements
- somnolence
- faible pression artérielle

Avisez sans délai votre médecin ou un autre professionnel de la santé si vous présentez l'un de ces symptômes ou tout autre symptôme inhabituel.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de		Cessez de prendre le médicament et demandez
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>Enfants</b>			
<b>FRÉQUENTS</b> diarrhée		√	
<b>Adultes</b>			
<b>PEU FRÉQUENTS</b> convulsions			√
colite à <i>Clostridium</i> (inflammation du côlon causée par des bactéries du genre <i>Clostridium</i> )			√
<b>Adultes ou enfants</b>			
<b>PEU FRÉQUENTS</b> réaction d'hypersensibilité ou réaction allergique grave, parfois fatale, qui s'accompagne d'une éruption cutanée sévère (avec ou sans une forte fièvre), de démangeaisons ou d'urticaire, d'une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, d'un essoufflement, d'une respiration sifflante ou d'une difficulté à respirer			√

<p><b>INCONNUS</b>  <b>Réactions indésirables cutanées sévères :</b>  réactions cutanées sévères pouvant également affecter d'autres organes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peau qui pèle, desquamation ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, changement de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, coloration violacée)</li> <li>• Enflure et rougeur des yeux ou du visage</li> <li>• Symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, gonflement des ganglions, toux</li> </ul> <p>Essoufflement, douleur ou malaise à la poitrine</p>			√
--	--	--	---

Si vous présentez un symptôme inconfortable ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou qui devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## Entreposage

Conserver la poudre sèche à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Garder Imipénem et cilastatine pour injection, USP hors de la portée et de la vue des enfants.

## Pour en savoir davantage au sujet de Imipénem et cilastatine pour injection, USP vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en téléphonant au 1-800-881-3550.

Le présent dépliant a été rédigé par :

SteriMax Inc.

2770 Portland Drive

Oakville, ON L6H 6R4

Canada

Dernière révision : 10 mars 2023